Année 2009

THESE de

DIPLÔME D'ETAT de **DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée sous forme de

Mémoire en vue de l'obtention du

DIPLÔME D'ETUDES SPECIALISEES

de PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Mlle DUBOST Émilie
née le 16 mai 1980 à CHERBOURG

ADAPTATION DES POSOLOGIES D'ANTICANCÉREUX EN FONCTION DE LA SURFACE CORPORELLE CHEZ LES PATIENTS EN SURCHARGE PONDÉRALE ATTEINTS DE TUMEURS SOLIDES : REVUE DE LA LITTÉRATURE

Présentée publiquement le 06 octobre 2009

Président: Mme BURGOT Gwenola

Directeur de thèse: Mlle de LAGUERENNE Anne

Membres du jury: Mme DUFLOS Muriel
M. THOMARE Patrick
M. BAY Mathieu

FACULTE DE PHARMACIE

CORPS ENSEIGNANT

Année Universitaire 2008-2009

Du 01/01/2009 au 31/08/2009

Monsieur le Professeur Honoraire Jean-Pierre ANGER
Monsieur le Professeur Honoraire Pierre-Louis BIGET
Monsieur le Professeur Honoraire Jean HUET
Monsieur le Professeur Honoraire Pierre JOUAN
Monsieur le Professeur Honoraire Jean-Yves LEBORGNE
Monsieur le Professeur Honoraire Bernard RAULT
Madame le Professeur Honoraire Armelle SAULEAU
Monsieur le Professeur Honoraire Guy TAIEB
Monsieur le Professeur Honoraire Louis TREBAUL

Madame le Professeur Liliane ACAR
Monsieur le Professeur Joël BOUSTIE
Madame le Professeur Gwénola BURGOT
Monsieur le Professeur Jean-Louis BURGOT
Madame le Professeur Josiane CILLARD
Monsieur le Professeur Pierre CILLARD
Monsieur le Professeur Michel CORMIER
Monsieur le Professeur Jean DEUNFF
Monsieur le Professeur Olivier FARDEL
Monsieur le Professeur Brice FELDEN
Monsieur le Professeur André GUILLOUZO
Monsieur le Professeur Vincent LAGENTE
Monsieur le Professeur Pascal LE CORRE
Monsieur le Professeur Alain LEGRAND
Madame le Professeur Isabelle MOREL
Monsieur le Professeur Pierre SADO
Monsieur le Professeur Alain SEGUI
Monsieur le Professeur Philippe URIAC
Monsieur le Professeur Pierre VAN DE WEGHE
Monsieur le Professeur Laurent VERNHET

Monsieur le Professeur Associé Loïc BUREAU
Monsieur le Professeur Associé Denis GIBASSIER

Madame Marie-Laurence ABASQ-PAOFAI, Maître de Conférences
Mademoiselle Caroline ANINAT, Maître de Conférences
Mademoiselle Latifa BOURSARGHIN, Maître de Conférences
Madame Laurence BUNETEL, Maître de Conférences
Madame Marylène CHOLLET-KRUGLER, Maître de Conférences
Monsieur Xavier COLLIN, Maître de Conférences
Monsieur Jean-Charles CORBEL, Maître de Conférences
Madame Michèle DAVID, Maître de Conférences
Monsieur Gilles DOLLO, Maître de Conférences
Monsieur David GILOT, Maître de Conférences
Monsieur Nicolas GOUAULT, Maître de Conférences
Madame Anne GOUGEON, Maître de Conférences
Madame Annie GUILLER, Maître de Conférences
Monsieur Nabil HANNOUCHE, Maître de Conférences
Monsieur Eric HITTI, Maître de Conférences
Madame Elisabeth LAGENTE, Maître de Conférences
Monsieur Eric LE FERREC, Maître de Conférences
Madame Marie LE FLOCH, Maître de Conférences
Madame Béatrice LEGOUIN-GARGADENNEC, Maître de Conférences
Madame Valérie LECUREUR-ROLLAND, Maître de Conférences
Madame Brigitte LEROY, Maître de Conférences
Madame Françoise LOHEZIC-LE DEVEHAT, Maître de Conférences
Madame Corinne MARTIN-CHOULY, Maître de Conférences
Monsieur Laurent METZINGER, Maître de Conférences
Monsieur Jacques MINET, Maître de Conférences
Madame Liza MOURET-PLEIBER, Maître de Conférences
Madame Christine OLLIVIER, Maître de Conférences
Monsieur Jacques RENAULT, Maître de Conférences
Mademoiselle Odile SERGENT, Maître de Conférences
Madame Lydie SPARFEL-BERLIVET, Maître de Conférences
Madame Sophie TOMASI, Maître de Conférences

Mademoiselle BRANDHONNEUR Nolwenn, ATER
Monsieur JEAN Mickaël, ATER
Mademoiselle DAVID-LE GALL Sandrine, ATER
Mademoiselle LE PABIC Hélène, ATER
Monsieur LUGAN Raphaël, ATER
Mademoiselle NOURY Fanny, ATER
Monsieur PODECHARD Norman, ATER

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Gwénola BURGOT
Vous me faites l'honneur d'accepter de présider ce jury et de juger ce travail, je vous en remercie très sincèrement. En souvenir de mes deux premiers semestres d'internat passés dans votre service qui furent déterminants dans l'appréhension des différents aspects de la profession, inoubliables et très enrichissants. Soyez assurée de ma profonde estime et de mon sincère respect.

A Mademoiselle Anne de LAGUERENNE
Je te remercie pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ce sujet. Merci pour tes précieux conseils, ta disponibilité et ta confiance quant à ce travail. Merci pour tes encouragements et ta gentillesse que j'ai pu apprécier. Trouve ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus vive reconnaissance...

A Monsieur Mathieu BAY
A l'origine de cette thèse. Merci pour ta gentillesse et ton aide.
Tu me fais l'honneur de juger ce travail, trouve ici l'expression de mes sentiments respectueux.

A Monsieur Patrick THOMARE
Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée. Vous me faites l'honneur d'être membre de mon jury et de juger ce travail. Recevez mes sentiments respectueux.

A Madame Muriel DUFLOS
Votre présence au sein de mon jury me fait honneur. Veuillez accepter mes sentiments respectueux.

A mes parents,
Pour m'avoir permis d'être ce que je suis et m'avoir donné la liberté nécessaire à mon épanouissement. Ce travail est l'occasion pour moi de leur affirmer mon amour, en réponse au leur toujours présent et inconditionnel, et mon respect.

A ma soeur Laurence, (et Daniel)
Pour être présente, pour tes encouragements et ton amour.

A mes amis (Sophie, Vincent, Xavier, Florence, Carole, et tous les autres)
Pour votre soutien, votre patience et votre présence à mes côtés quand cela est nécessaire.

A mes grand-mères
Que j'aime même si je ne prend pas le temps d'aller vous voir.

A «mamie Josette»

A mes collègues internes
Pour avoir supporté mes clowneries et folies, mes «coups de gueule», mes «coups de blues»…

A tous les Praticiens Hospitaliers, Pharmaciens Assistants Spécialistes et Pharmaciens Attachés, avec lesquels j'ai eu plaisir à travailler et échanger, profité de leurs connaissances et expériences au cours de ces années, et grâce auxquels je suis parvenue au terme de mon apprentissage.

A l'ensemble du personnel de la pharmacie de l'Hôpital Sud du CHU de Rennes, à l'ensemble du personnel de la pharmacie Bretonneau et des filles des bureaux des marchés et commandes du CHU de Tours, à l'équipe de l'UPCO et de l'Arsenal du CHU de Nantes, au personnel pharmaceutique des CRLCC René Gauducheau de Nantes et François Baclesse de Caen.

Au service de bibliographie de Roche
Pour m'avoir aidé et fourni de nombreux articles

A tous ceux que j'ai oubliés et auprès desquels je m'excuse.

A la mémoire de mes grand-pères …

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ENSEIGNANTS....2

REMERCIEMENTS....4

TABLE DES MATIÈRES....6

INDEX DES ILLUSTRATIONS....8

INDEX DES TABLES....8

INTRODUCTION....9

OBÉSITÉ....10
- Définition....10
- Epidémiologie....12
  - *Au niveau mondial*....12
  - *Au niveau européen*....12
  - *Au niveau français*....13
- Etiologie....14
  - *Alimentation*....14
  - *Sédentarité*....15
  - *Génétique*....15
  - *Environnement*....16
- Complications....16
  - *Mortalité*....17
  - *Complications métaboliques: Diabète de type 2*....17
  - *Troubles cardiovasculaires*....18
  - *Dyslipidémies*....19
  - *Troubles respiratoires*....19
  - *Complications mécaniques*....19
  - *Autres complications*....19
- Traitement....20
  - *Mesures hygiéno-diététiques*....20
  - *Traitement médicamenteux*....21
  - *Traitement chirurgical*....23

OBÉSITÉ & CANCER....26
- La relation obésité - cancer....26
  - *Rôle de la surcharge pondérale en fonction de la localisation du cancer*....26
  - *Mécanismes de l'augmentation du risque de cancer liée à une surcharge pondérale*....28
- Obésité et conséquences pharmacocinétiques....29
  - *Modifications de la distribution*....30
  - *Modifications du métabolisme hépatique*....31
  - *Modifications de l'élimination*....31

Calcul de la surface corporelle....32
Les différentes formules 32
Quelle formule choisir?....33
La surface corporelle ne révèle pas la réalité....35

Obésité & Chimiothérapie....36
Dose selon le poids corporel ou dose plafonnée ou réduction de dose chez le patient obèse? 36
Les données de la littérature, par molécule....37
Pharmacocinétique des anticancéreux....37
Bléomycine....37
Carboplatine....37
Cisplatine....40
Cyclophosphamide....42
Dacarbazine....44
Dactinomycine....44
Docetaxel....45
Doxorubicine....45
Epirubicine....47
Etoposide....47
5 fluorouracile....48
Gemcitabine....49
Ifosfamide....50
Irinotecan....51
Methotrexate....52
Mitoxantrone....53
Oxaliplatine....53
Paclitaxel....53
Pemetrexed....55
Raltitrexed....55
Topotecan....56
Vinblastine....56
Vindésine....56
Vinorelbine....57
Capécitabine....57
Temozolomide....57
Bevacizumab....58
Cetuximab....58
Panitumumab....58
Trastuzumab....59
Discussion: quelles sont les recommandations qui peuvent être données au sujet de calcul de la dose chez les obèses?....59

Conclusion....61

Illustrations & Tableaux 63

Références Bibliographiques....75

Résumé....79

INDEX DES ILLUSTRATIONS

Illustration I: Obésité androïde et obésité gynoïde 63

Illustration II: Courbes de croissance de la taille chez l'enfant.....64

Illustration III: Courbes de croissance du poids chez l'enfant.....64

Illustration IV: Relation entre l'indice de masse corporelle et le risque de mortalité toutes causes.....65

Illustration V: Diagramme pour estimer le niveau métabolique de base.....66

Illustration VI: La dérivation bilio-pancréatique.....67

Illustration VII: Le bypass.....67

Illustration VIII: L'anneau gastrique 67

INDEX DES TABLES

Tableau d'évaluation du poids corporel selon l'IMC.....10

Tableau de comparaison des temps de demi-vie (heures) de plusieurs molécules chez l'obèse et le non-obèse.....31

Tableau de recommandation de schéma posologique pour le Cisplatine.....41

Tableau de pharmacocinétique de la doxorubicine chez l'obèse et le non-obèse.....46

Tableau I: Prévalence de la surcharge pondérale, du surpoids et de l'obésité chez les adultes dans l'Union européenne 65

Tableau II: Paramètres pharmacocinétiques des différents cytotoxiques pour une population «normale» 68

Tableau III: Paramètres pharmacocinétiques d'anticancéreux obtenus chez les patients de poids normal et chez les patients obèses 69

Tableau IV: Ratio entre les AUC observées et celles prédites de certains anticancéreux chez les patients obèses et chez les patients de poids normal 70

Tableau V: Résultats: AUC de Carboplatine observés et estimés 71

Tableau VI: Toxicité liée au traitement majorée par l'index de masse corporelle (% de patients) 71

INTRODUCTION

Les recommandations de dosage des médicaments en oncologie sont généralement fondées sur les résultats des essais cliniques incluant des patients considérés comme représentatifs de ceux qui sont susceptibles de recevoir le médicament dans la pratique clinique.
Malheureusement, la population des patients obèses n'est pas très bien représentée dans les essais. Par conséquent, les différents paramètres pharmacocinétiques de ces patients sont souvent négligés, donc les recommandations concernant le calcul de la dose de chimiothérapie sont limitées, et l'extrapolation des recommandations d'administration de médicaments chez ce groupe de patients est souvent effectuée arbitrairement. Ce manque de données aboutit à l'incohérence de l'utilisation de divers poids dans les estimations de la dose de chimiothérapie et en particulier dans le calcul de la surface corporelle: de nombreux oncologues ont tendance à rester prudents et empiriques, en utilisant soit la surface corporelle du patient jusqu'à un seuil arbitraire (par exemple, la dose de plafonnement à 2 m^2), soit une autre estimation du poids du patient, soit une réduction de dose arbitraire chez les patients obèses.

Les objectifs de cette étude sont, après avoir présenté les caractéristiques de l'obésité, d'étudier le lien entre l'obésité et le cancer, les différents aspects de la pharmacocinétique chez les patients obèses, et d'examiner la documentation existante concernant l'administration des médicaments cytotoxiques dans cette population de patients afin de proposer le calcul de la dose la plus appropriée pour l'administration d'anticancéreux chez le patient obèse atteint d'une tumeur solide.

Les cytotoxiques tels que l'erlotinib, le lapatinib, le sorafénib, le sunitinib et le temsirolimus n'apparaîtront pas dans cette étude car ils sont prescrits à dose fixe et non en fonction de leur surface corporelle.

OBÉSITÉ

Définition

L'obésité se définit comme un excès de masse grasse dans le corps, résultat d'un déséquilibre entre l'apport calorique quotidien et les dépenses énergétiques, entraînant des conséquences néfastes pour la santé.

La graisse est stockée dans les adipocytes. En cas de réserve importante, on distingue deux situations de surcharge pondérale:

- Le surpoids: les adipocytes stockent de plus en plus de graisse et grossissent
- L'obésité: lorsque les adipocytes arrivent à saturation, ils se multiplient

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a adopté une norme internationale pour mesurer l'excès de poids et l'obésité. Il s'agit de l'indice de masse corporelle (IMC) ou indice de Quetelet, égal au rapport du poids (en kg) sur le carré de la taille (en mètres).[1]

IMC (en kg/m²)=Poids en kg/(Taille en m)²

Grâce au calcul de l'IMC, le poids corporel peut ensuite être évalué de la manière suivante:

Évaluation du poids corporel	IMC	Risque de complications
Maigreur	inférieur à 18.5	
Poids normal	**entre 18.5 et 24.9**	**Bas**
Surcharge pondérale	entre 25 et 29.9	Moyen
Obésité modérée	entre 30 et 34,9	Sévère
Obésité	entre 35 et 40	Elevé
Obésité morbide	supérieur à 40	Très élevé

Il existe en général une bonne corrélation entre l'IMC et le pourcentage de graisse corporelle. Mais l'IMC est avant tout une mesure de corpulence qui ne renseigne qu'imparfaitement sur la composition corporelle (masse grasse, masse maigre). La détermination de l'IMC a des limites; l'indice doit être adapté chez les enfants et en fonction des groupes ethniques, les sportifs de haut niveau ont un IMC qui surestime leur masse graisseuse.

Par ailleurs, l'IMC ne mesure pas la répartition du tissu adipeux qui est différente chez l'homme et chez la femme. En effet, il représente 10 à 15% du poids corporel de l'homme et 20 à 25% du poids de la femme. La graisse s'accumule généralement sur l'abdomen et le thorax chez l'homme, sur les hanches et les cuisses chez la femme.

Une technique de mesure appropriée est la circonférence du tour de taille et du tour de hanches (à la hauteur de l'articulation de la hanche). Le rapport tour de taille/tour de hanches (appelé waist/hip ratio WHR) doit être inférieur à 1 chez l'homme et à 0,85 chez la femme.

Les différents risques de maladies liées à l'obésité sont influencés par la répartition du tissu adipeux.

On parle d'obésité gynoïde quand l'excès de graisse se situe principalement au niveau des cuisses («culotte de cheval»): elle surcharge la colonne, le bassin et les genoux et favorise la maladie veineuse thrombo-embolique, l'apnée de sommeil, la stéatose hépatique et la fréquence accrue de certains cancers. *(Illustration I)*

On parle d'obésité androïde quand les dépôts de graisses sont principalement au niveau du ventre (obésité abdominale). Les dépôts de graisse au niveau de l'abdomen sont en relation avec un risque accru de maladies cardiaques, de diabète et d'hypertension artérielle. *(Illustration I)*

Chez l'enfant, l'IMC n'est pas une méthode d'évaluation appropriée. L'obésité est donc définie selon des courbes, en fonction de valeurs de l'indice de masse corporelle qui varient selon l'âge et le sexe. Elle peut ainsi se définir par des valeurs supérieures au 97^{e} centile de la distribution de l'IMC pour une classe d'âge donnée; par exemple, à l'âge de 10 ans, l'obésité est définie, en France, par une valeur de l'IMC supérieure ou égale à 20 kg/m² (valeur correspondant, à cet âge, au 97^{e} centile de la population de référence française).[2]
(Illustration II, Illustration III)

Epidémiologie [1, 3]

Le problème de l'obésité concerne tous les continents. C'est une véritable épidémie qui frappe aussi bien les pays industrialisés que les pays en voie de développement. La France, un temps relativement préservée, est désormais fortement touchée par celle-ci.

Au niveau mondial

Selon l'OMS, en 2005, 1,6 milliard de personnes, âgées de plus de quinze ans, étaient en surcharge pondérale. Ce chiffre est certainement dépassé aujourd'hui. L'OMS prévoit que 2,5 milliards de personnes seront en surpoids en 2015.

Aux États-Unis, la prévalence de la surcharge pondérale s'élevait à 66,3% de la population en 2004. Deux Américains sur trois étaient donc en surcharge pondérale, un sur trois étant en surpoids (34,1%) et un sur trois étant obèse (32,2%). Plus d'un enfant sur trois, âgé de 6 à 17 ans, était en surcharge pondérale: 35,1% des garçons et 36% des filles.

En Chine, plus d'un cinquième de la population adulte était en surcharge pondérale en 2008: 200 millions étant en surpoids et 90 millions étant obèse (12,3% dans les zones urbaines, 3,1% dans les campagnes). Le nombre d'obèses aurait doublé en cinq ans. Le taux de prévalence de l'obésité pourrait doubler dès 2028 si rien n'est fait pour s'attaquer à ce problème de santé publique qui résulte de l'évolution du style de vie et d'alimentation.

Au niveau européen

Selon le rapport de l'OMS sur la santé dans le monde en 2002, le continent européen possédait l'un des IMC moyens les plus élevés du monde, soit près de 26,5 kg/m². L'augmentation de l'obésité en Europe est rapide. Depuis les années 80, la prévalence de l'obésité a plus que triplé dans un grand nombre de pays européens [1]

Selon les données collectées dans les 27 pays de l'Union européenne et publiées par l'*International Obesity taskforce* (IOTF) [4], en juillet 2008, la prévalence de la surcharge pondérale s'élève à 53% de la population (dont 59% des hommes et 47,5% des femmes), dont 35,9% est en surpoids (42,8% d'hommes et 29,5% de femmes) et 17,2% obèse (18,1% de femmes et 16,2% d'hommes).

Sur 75 millions d'enfants vivant dans l'Union européenne, 22 millions sont en surpoids, soit 29% d'entre eux, et 5,1 millions sont obèses, soit 6,8%. En outre, il y aurait 400 000 enfants obèses supplémentaires en Europe chaque année.

En comparaison aux autres grands pays européens, la situation de la France n'apparaît pas significativement plus favorable. Elle est placée dans une position intermédiaire, entre, d'une part, le Royaume Uni, l'Allemagne et l'Espagne où la prévalence de la surcharge pondérale est un peu plus forte, et, d'autre part, l'Italie qui présente des indicateurs moins élevés.
(Tableau 1)

Au niveau français [5]
En France, la corpulence a fortement augmenté depuis 1981, avec une forte accélération depuis les années 1990. Cette évolution concerne aussi bien les jeunes que les plus âgés.

Selon les résultats de l'enquête nationale nutrition santé (ENNS) [6] de 2006, la prévalence de la surcharge pondérale chez les adultes est de 49,3%: 32,4% pour le surpoids et 16,9% pour l'obésité. On peut donc considérer qu'un Français adulte sur deux est en surcharge pondérale, et que plus d'un adulte sur six est obèse, soit environ 8 millions de personnes.
La prévalence de l'obésité sévère est de 3,4% (1,7 millions de personnes) et celle de l'obésité morbide est estimée à 1% (500000 personnes).

On peut donc dire que, au cours de la dernière décennie, la prévalence de l'obésité chez les adultes a plus que doublé. Sur la base des données de l'ENNS 2006 et selon le taux de progression de 4% (mesuré par l'enquête Obepi entre 2003 et 2006), la France pourrait compter près de 30% d'adultes obèses en 2020.[7]

Selon l'enquête nationale ENNS de 2006, la prévalence de l'obésité est un peu plus élevée chez les femmes (17,6%) que chez les hommes (16,1%). À l'inverse, la prévalence du surpoids est nettement plus importante chez les hommes (41%) que chez les femmes (24%). Au total, la prévalence de la surcharge pondérale est de 57,1% chez les hommes et de 41,6% chez les femmes.

L'enquête nationale ENNS de 2006 indique que près d'un enfant sur cinq est en surcharge pondérale: 3,5% sont obèses, soit près de 450 000 enfants de moins de 15 ans, et 14,3% sont en surpoids, soit environ 1,7 millions d'enfants.

Etiologie

La genèse de l'obésité est un phénomène complexe.[8, 9]

Le poids est un paramètre stable au cours de la vie adulte. Sa régulation s'effectue par un équilibre entre les entrées et les sorties (métabolisme de base plus celui lié à l'activité physique) mais aussi par le niveau de régulation. Le tissu adipeux représente la forme principale de stockage énergétique, il est physiologiquement plus important chez la femme que chez l'homme, il tend dans la plupart des sociétés à s'accroître d'environ une dizaine de kilos entre le début de l'âge adulte et l'âge de 60 ans.

La régulation de la masse grasse est l'intégration de nombreux signaux parvenant au niveau hypothalamique: signaux provenant du tissu adipeux lui-même (sécrétion de leptine, cytokine de 16 kD qui est produite par le tissu adipeux et dont la concentration circulante dépend de l'importance de ce tissu: il y a un impact sur le comportement alimentaire et la dépense énergétique), d'hormones synthétisées au niveau du pancréas (insuline, plus accessoirement glucagon), d'hormones synthétisées au niveau gastro-intestinal (glucagon, cholécystokinine et plus récemment rôle pivot de la ghreline gastrique), enfin les peptides centraux, en particulier le neuropeptide Y.[10]

Alimentation

- un excès d'apport

La consommation de lipides alimentaires contribue majoritairement à l'augmentation des apports caloriques du fait de leur densité calorique élevée et de leur faible pouvoir satiétogène. Un apport calorique excessif par rapport aux besoins entraîne à la longue une prise de poids significative. Les effets peuvent être particulièrement marqués chez les individus ayant une plus faible capacité à oxyder les lipides et à les stocker

- le déséquilibre dans les apports

On sait que les lipides jouent un rôle majeur dans l'apparition d'un déséquilibre. La consommation excessive de glucides dits rapides (boissons sucrées, chocolat) est également néfaste. Ces sucres seront stockés sous forme de graisse s'ils ne sont pas immédiatement dépensés.

- les troubles de la prise et du comportement alimentaire

Une déstructuration des rythmes des repas, des modes de vie actuels (omission de repas, grignotage), une mauvaise hygiène de vie sont incompatibles avec une alimentation régulière. Il existe alors des possibilités d'altérations des centres nerveux régulant la prise de poids.
Les régimes peuvent favoriser l'obésité. En effet, certains favorisent la perte de masse musculaire (qui est directement liée au métabolisme) et sont carencés principalement en apport protidique. Lors de l'arrêt de ces mauvais régimes, il y a ralentissement du métabolisme et reprise accélérée du poids.

Sédentarité

En l'absence d'activité physique suffisante, l'augmentation de masse grasse et la diminution de la masse maigre sont favorisées.

Génétique

Les déterminants génétiques peuvent jouer un rôle majeur dans la pathogenèse de l'obésité ou accroître la prédisposition au développement de l'obésité.[11, 12]

- le gène de la leptine

Il n'est exprimé qu'au niveau du tissu adipeux. En cas d'obésité, les taux d'ARN messager au niveau des adipocytes, de même que les taux circulants de leptine sont augmentés. La leptine est une protéine agissant au niveau du système nerveux central sur le contrôle de l'appétit et de la dépense énergétique

- autres gènes

Les gènes codant pour les récepteurs adrénergiques ß2, ß3, le facteur de nécrose tumorale

(TNF) et la lipoprotéine lipase, et d'autres, sont mis en cause dans le développement de l'obésité humaine.

- prédisposition génétique

Il semble que 30 à 50% des réserves graisseuses totales de l'organisme soient sous contrôle génétique. La prédisposition génétique constitue un phénomène très complexe.
On ne doit pas pour autant conclure que l'obésité est une maladie génétique, à de très rares exceptions près, comme le syndrome de Prader-Willi qui touche des adolescents et associe obésité et retard mental.

Environnement

- les maladies endocriniennes

Le syndrome de Cushing et le syndrome des ovaires polykystiques entraînent une obésité.

- la prise médicamenteuse

Certains médicaments sont à l'origine d'une prise de poids: certains antidépresseurs, neuroleptiques, antiépileptiques, stéroïdes et antihypertenseurs.
La survenue de certains états psychologiques comme la dépression ou le stress peuvent influer sur la prise de poids.
De plus, les choses sont rendues plus compliquées par le fait que l'obésité en elle-même contribue à développer certains traits psychologiques anormaux, que l'on pourrait prendre à tort comme une cause de l'obésité.

- les déterminants sociaux et culturels

On observe dans tous les pays occidentaux une relation inverse entre le niveau de revenus et l'obésité.

Complications [13]

L'obésité est une maladie grave car elle entraîne des complications médicales et une diminution de l'espérance de vie. Elle est responsable de handicaps multiples qui se traduisent

par des difficultés dans la vie quotidienne : rejet de la part des autres et sentiment de solitude, problèmes relationnels, baisse de la qualité de vie et des aptitudes physiques et sportives.[8, 14, 15]

Mortalité

Dans les différentes études de cohorte [16], il a été montré qu'il existe une relation en « J » entre l'indice de masse corporelle et la mortalité. Le taux de mortalité totale augmente avec l'IMC mais on observe également une augmentation de la mortalité pour une faible corpulence. La longévité maximale se situe dans une fourchette comprise entre 18 et 25. Le risque relatif de mortalité précoce double dans les deux sexes quand on passe de 20 à un IMC supérieur à 30kg/m².*(Illustration IV)*

Complications métaboliques: Diabète de type 2 [17]

80% des personnes atteintes du diabète de type 2 sont soit en surpoids, soit obèses, ce qui représente environ un tiers des personnes obèses (généralement de type androïde*)* ou en surpoids. Un amaigrissement permet de contrôler et de limiter les complications du diabète.

Dans l'obésité, le stress (responsable de dérégulations des fonctions hormonales et nerveuses qui contrôlent les grandes fonctions vitales dont la nutrition, la croissance, la reproduction, la masse corporelle et les métabolismes des glucides, lipides et protides) et une augmentation de la masse corporelle et des graisses de réserve jusqu'à une limite physiologique activent le stockage du glucose dans les tissus adipeux périphériques et le poids augmente jusqu'à l'apparition d'une insulinorésistance. Celle-ci s'oppose ensuite au stockage et à une prise de poids illimitée des diabétiques obèses et la glycémie augmente. Les cellules bêta produisent plus (hyperinsulinisme) pour compenser l'insulinorésistance, ce qui entraîne leur épuisement fonctionnel et un déficit en insuline à long terme. Le diabète de type 2 se présente sous diverses formes cliniques qui associent l'insulinorésistance et un déficit de production d'insuline dans des proportions variables.

Chez le patient obèse, l’hyperuricémie est fréquente. Elle est génératrice de crises de goutte et de coliques néphrétiques et elle s’aggrave lors de restrictions caloriques sévères.

Troubles cardiovasculaires [18, 19]

- l'hypertension artérielle

Elle est plus fréquente chez le jeune adulte obèse.

L'obésité augmente la réabsorption rénale du sodium, stimule le système sympathique, diminue le facteur atrial natriurétique et stimule le système rénine-angiotensine, ce qui a pour conséquence une élévation de la pression artérielle.

- le risque d'infarctus

Il est multiplié par 1,5 en cas de surpoids compris entre 10 et 30% et par 2 si le surpoids est supérieur à 30%;

- l'insuffisance cardiaque congestive

Celle-ci, (touchant essentiellement l'obésité massive), est majorée ainsi que les troubles du rythme et le risque de mort subite

- l'accident thromboembolique

Le dépôt de plaques graisseuses le long des artères (athérome) accentue le risque d'angor ou d'infarctus du myocarde. Il entraîne également des phénomènes d'ischémie qui peuvent aboutir à une nécrose des zones non irriguées. Cette tendance aux thromboses et aux embolies représente un risque supplémentaire non négligeable lors d'interventions chirurgicales.

- les accidents vasculaires cérébraux

Ils sont également plus fréquents chez le patient obèse.

- les troubles veineux

Une concentration plus importante de graisse dans le sang entraîne des dépôts, qui ralentissent la circulation sanguine. Cela peut être source de douleur ou de problèmes, les plus fréquents étant les varices, les phlébites, les œdèmes et les jambes lourdes.

Ces troubles se retrouvent surtout chez le patient obèse de type gynoïde.

Dyslipidémies

Elles sont fréquentes (multipliées par 5), hypertriglycéridémies et hypercholestérolémies. En effet, la prise pondérale s'accompagne souvent d'une augmentation de cholestérol et surtout du LDL-cholestérol, associée à une baisse du HDL pouvant entraîner un syndrome métabolique [20], et les hypertriglycéridémies se rencontrent surtout dans les obésités de type androïde.

Troubles respiratoires

La dyspnée d'effort et la mobilité restreinte sont des conséquences connues de l'obésité. L'accumulation de graisse au niveau du diaphragme, des côtes et de l'abdomen gêne l'expansion de la cage thoracique. Il en résulte une diminution du volume de la réserve expiratoire et une baisse de l'oxygène dans le sang artériel.

Complications mécaniques

En cas d'obésité, toutes les articulations souffrent et certaines d'entre elles plus particulièrement. En effet, l'évolutivité des coxarthroses et gonarthroses est augmentée; la fréquence des nécroses ischémiques de la tête fémorale accrue. De même, la colonne vertébrale peut subir des déformations. La charnière lombo-sacrée est particulièrement touchée (hernies discales, spondylolisthésis). La fréquence de ces troubles augmente encore plus chez la femme après la ménopause.[21]

Autres complications

Chez la femme obèse, les perturbations du cycle menstruel sont fréquentes. Elles s'accompagnent souvent d'une raréfaction des ovulations, d'une apparition d'un hirsutisme et d'une baisse de la fertilité. Chez l'homme, en cas d'obésité particulièrement sévère, le taux de testostérone libre tend à s'abaisser.[22]

La peau des obèses est fragile, souvent atteinte de problèmes dermatologiques facilités par la macération des plis cutanés: intertrigo, mycoses (candidoses et dermatophytoses)

Lors d'une chirurgie chez les patients obèses, les complications à l'anesthésie et les retards de cicatrisation sont nombreux.

Dans les formes majeures d'obésité, on peut observer le syndrome de Pickwick: obésité sévère avec somnolence intermittente et polyglobulie et hypercapnie.

Traitement [23]

Le choix d'un traitement peut se fonder sur l'indice de masse corporelle (IMC), sur l'évaluation des risques qui accompagnent l'obésité et sur la répartition de la graisse

Mesures hygiéno-diététiques [13, 24]

- le régime

Chez les sujets génétiquement prédisposés, et chez les patients obèses, il est conseillé d'adopter un régime hypocalorique, pauvre en graisses, peu restrictif et personnalisé. Celui-ci doit être déterminé par rapport à l'enquête alimentaire (permettant de répertorier les principales erreurs alimentaires) et au mode de vie. Classiquement, une réduction d'environ 300 à 1000 Kcal/j est proposée par rapport aux apports habituels en prescrivant un régime équilibré comprenant environ sur le plan calorique 20 à 30 % de graisses, 20 % de protéines et 50 % d'hydrates de carbone *(Illustration V).* Les matières grasses sont diminuées mais les sucres lents sont maintenus pour éviter les fringales. Cette réduction des apports alimentaires entraîne une perte de poids de 0,3 à 1 kg/semaine. Le régime doit permettre au sujet de perdre du poids progressivement, sans toucher la masse musculaire et sans induire de carence.

Il est également préférable d'augmenter la fréquence des repas plus petits. L'ingestion fréquente en petites quantités d'aliments riches en fibres et en glucides permet de réduire l'apport en graisses et d'assurer au tube digestif un apport alimentaire continu.

La diminution de consommation des boissons sucrées est recommandée. La réduction de la consommation d'alcool est nécessaire car ce dernier réduit l'aptitude à maintenir les autres contrôles alimentaires.

Il faut oublier les régimes miracles qui peuvent s'avérer les plus farfelus et parfois très dangereux, avec un fort taux d'échappement et/ou des résultats favorables à court terme uniquement.

- l’activité physique

L’exercice physique modéré mais régulier (30mn de marche rapide par jour) est recommandé car il favorise le maintien de la perte de poids en préservant la masse maigre, avec un effet préférentiel sur la graisse abdominale. Parmi les sujets ayant subi un régime amaigrissant, ceux qui ont conservé une activité physique ont maintenu leur perte de poids, tandis que les autres l’ont reprise. Les faits démontrent clairement qu’elle est essentielle pour maîtriser son poids.

Traitement médicamenteux [25]

- l’orlistat (Xenical®, Alli®)

C’est un inhibiteur puissant des lipases pancréatiques; ainsi les enzymes ne peuvent plus hydrolyser les triglycérides alimentaires en acides gras libres et en monoglycérides absorbables, et de cette manière, la résorption intestinale des graisses est réduite et il en résulte une perte pondérale, mais aussi une atténuation de l’effet lipotoxique des lipides sur les cellules beta de Langerhans et donc une baisse de l’insulino-résistance.

Ce médicament présente des contre-indications (hypersensibilité, grossesse et allaitement, cholestase, insuffisance hépatique ou rénale, avant 12 ans et après 65 ans (par manque d’études)), n’est pas dénué d’effets secondaires (diarrhées graisseuses, une moindre assimilation des vitamines liposolubles) et interagit avec les AVK.[26]

Contrairement au Xenical®, Alli® n'est pas soumis à prescription médicale et est en vente libre depuis fin avril 2009 en France.

Cette spécialité a obtenu une autorisation de mise sur le marché le 20 janvier 2009 via une procédure européenne. En effet, l'agence européenne du médicament, l'EMEA, a accepté de mettre en forme «OTC» une posologie inférieure à celle du produit de prescription: 60 mg par comprimé (au lieu de 120 mg), en indiquant aux utilisateurs que ce produit doit être associé à un régime médical de perte de poids chez des sujets obèses (indice de masse corporelle de 28kg/m² et plus). [27]

Tout en prenant acte de la décision européenne, la Commission de l’Afssaps estimait alors qu'une différence de statut de prescription ne semblait pas justifiée.[28]

Conjointement à une enquête de surveillance prévue au plan européen, à un programme de pharmacovigilance, l’Afssaps a étudié des mesures de suivi et de minimisation des risques complémentaires avec le concours du Conseil National de l’Ordre des Pharmaciens.

Ainsi, une fiche d'aide à la dispensation est mise à la disposition des pharmaciens pour renforcer leur information et sécuriser la délivrance du médicament. Une lettre d'information a été également adressée aux médecins. Mais le mésusage de ce médicament risque d'être important...

- la sibutramine (Sibutral®)

C'est un anorexigène central non amphétaminique, inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Sa métabolisation est hépatique via le cytochrome P450-isoenzyme 3A4.[29]

En combinaison avec un régime hypocalorique, il permet une perte pondérale d'au moins 5 % pour plus de la moitié des obèses après 24 mois et plus de 10 % chez 21 % des patients. Proportionnellement à la perte de poids, s'associent une amélioration du contrôle glycémique et de l'insulinorésistance, une réduction de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glyquée ainsi qu'une amélioration du profil lipidique.

Ce médicament présente de nombreuses contre-indications (troubles psychiatriques, pathologies cardiovasculaires, insuffisances rénale et hépatique, glaucome à angle fermé), n'est pas dénué d'effets secondaires (sécheresse de la bouche, constipation, insomnies, céphalées, irritabilité, effets adrénergiques avec tachycardie et hypertension) et interagit avec les inhibiteurs du cytochrome P450-3A4.

La sibutramine chez l'obèse est utilisée en cas d'échec du programme hygiénodiététique, à savoir une perte de poids < 5 % après 3 mois ou une intolérance digestive de l'orlistat.

- le rimonabant (Acomplia®)

C'est un inhibiteur des récepteurs cannabinoïdes de type I présents au niveau des adipocytes et du système nerveux central: en effet, le système endocannabinoïde joue un rôle important dans la régulation de l'appétit (quantité de nourriture), les dépenses énergétiques et le métabolisme lipidique. Il améliore, d'une part, le métabolisme des graisses et, d'autre part, le métabolisme des sucres (baisse du paramètre de suivi : l'HbA1C).[30]

Ce médicament ne doit pas être prescrit en cas de maladie psychiatrique grave et non contrôlée, chez la femme enceinte ou allaitante, chez les patients de moins de 18 ans, en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévères, en cas d'allergie au principe actif ou à l'un des excipients, et en cas de maladie héréditaire rare : intolérance au galactose, déficit en lactase ou malabsorption du glucose ou du galactose. Il doit être utilisé avec prudence chez les sujets de

plus de 75 ans, en cas d'insuffisance hépatique modérée, et chez les patients traités pour épilepsie. Il interagit avec les inhibiteurs du cytochrome P450-3A4.

Le rimonabant est indiqué dans le traitement des patients obèses ou en surpoids avec facteurs de risque associés tels que diabète de type 2 ou dyslipidémie, en association au régime et à l'exercice physique.

L'Acomplia® a été retiré du marché européen le 23 octobre 2008.

Traitement chirurgical [31] [32]

- Intervention de Scoparino ou dérivation bilio-pancréatique

Cette intervention comporte une gastrectomie subtotale laissant une poche gastrique proximale de 200-500 mL. L'intestin grêle est sectionné à 250 cm du cæcum. La partie distale du grêle est anastomosée à l'estomac restant. Le grêle proximal est anastomosé sur l'iléon à 50 cm du cæcum. L'intestin grêle est ainsi divisé en trois portions: une portion "alimentaire", une portion "bilio-pancréatique" (qui recueille les sécrétions du foie et du pancréas), et une portion commune. Ainsi est réalisée une dérivation bilio-pancréatique. *(Illustration VI)*

Le fait que la grande majorité de l'intestin grêle se trouve privée des sécrétions biliaires et pancréatiques (riches en enzymes digestives) crée une mauvaise absorption de certains aliments, surtout des graisses, d'où un amaigrissement.

La perte de l'excès de poids est de 78 % avec un recul de 18 ans. C'est l'intervention la plus efficace en terme de perte de poids à long terme.

Parmi les complications médicales, il convient de signaler un dumping syndrome (ou syndrome de chasse ou syndrome d'évacuation accélérée précoce orthostatique de l'estomac opéré (gastrectomie partielle et/ou anastomose gastrojéjunale) dû au passage trop rapide des aliments et des boissons dans l'intestin causant des troubles digestifs, des malaises, etc.), de la diarrhée, des selles malodorantes, de l'œsophagite et des ulcères anastomotiques, des embolies pulmonaires et des pneumopathies. Les complications tardives les plus graves sont une hypoprotéinémie, entraînant une hypoalbuminémie avec oedèmes, une anémie. Ces complications nécessitent parfois une nutrition parentérale transitoire ou une réintervention. En outre, le patient doit recevoir indéfiniment des suppléments de calcium et de vitamines A, D et E.

- Le bypass gastrique

La dérivation avec anse de Roux-en-Y consiste à créer une petite poche d'environ 30 ml dans la partie supérieure de l'estomac raccordée par une petite ouverture (1 cm) à un segment du jéjunum, segment du petit intestin qui prend ainsi la forme d'un « Y ». La continuité intestinale de la dérivation en Y est complétée par une jéjunostomie à 100 cm ou 150 cm de l'anastomose gastrojéjunale. La création de cette petite poche restreint donc le volume de l'estomac, tandis que l'exclusion d'une partie de l'intestin grêle diminue l'absorption des nutriments.*(Illustration VII)*

Les résultats en terme de perte de poids excédentaire après 5 ans sont de 50 à 80 %. Des suppléments vitaminiques sont nécessaires pour contrer les carences en vitamines B12, en fer et en calcium. Cette technique peut se pratiquer par laparoscopie et est réversible.

Le bypass gastrique est responsable de fistules digestives, d'occlusions, d'embolies pulmonaires, de rhabdomyolyses.

- L'anneau gastrique

Cette technique opératoire consiste à poser un anneau fixe ou ajustable qui forme un réservoir gastrique de petit volume. Cette poche s'ajuste grâce à une bande de silicone gonflable. Au besoin, on gonfle ou dégonfle l'anneau par l'injection sous-cutanée de liquide dans un boîtier placé sous la peau. L'anneau gastrique agit comme un sablier. Le volume des prises alimentaires va être grandement diminué car la poche située au dessus de l'anneau qui accueille les aliments ingérés se remplit rapidement, mais ne laisse passer son contenu que progressivement. (*Illustration VIII)*

La pose par cœlioscopie d'un anneau plastique autour de l'estomac pour empêcher l'admission d'un bol alimentaire important est efficace et sans inconvénient majeur. Les résultats de cette méthode sont souvent excellents à court terme : l'intervention pouvant faire perdre de 60 à 70% d'excès de poids en 12 à 24 mois. En revanche, la levée de l'anneau gastrique risque de s'accompagner d'une récidive.

Les porteurs d'anneau gastrique sont exposés à différentes complications: perforations gastriques et œsophagiennes, déplacements de l'anneau, pneumopathies et embolies pulmonaires.

Des suppléments vitaminiques sont requis.

L'obésité est donc une maladie chronique qui augmente de façon spectaculaire depuis les dernières décennies et qui touche tous les continents. Elle touche l'aspect physique mais également l'aspect psychologique et métabolique des personnes. L'obésité est liée à de nombreuses autres maladies, dont le cancer. Quels sont les mécanismes pouvant expliquer ce lien entre obésité et cancer? Doit on modifier les doses d'anticancéreux par rapport à celles administrées chez les patients non obèses?

OBÉSITÉ & CANCER

La relation obésité - cancer

Les mécanismes à l'origine du lien entre risque de cancer et obésité ne sont pas encore complètement élucidés. L'excès de poids corporel semble être un facteur de risque important pour certains cancers.

Différentes études ont montré une relation entre excès de poids et cancer chez l'homme. Jusqu'à présent, peu d'intérêt a été porté à cette question car le risque relatif de cancer en cas d'obésité est augmenté dans des proportions sans communes mesures avec celui lié au tabac. De plus, les mécanismes liant excès de masse grasse et cancers n'étaient pas clairs. La progression actuelle de l'obésité, aux États-Unis en particulier, appelle l'attention sur cette question longtemps négligée: le risque relatif est certes faible mais il s'applique désormais à un tiers de la population américaine.

Rôle de la surcharge pondérale en fonction de la localisation du cancer [33]

- Excès de poids et risque de cancer colorectal

L'obésité est corrélée au risque de gros adénome et de cancer colorectal. La relation paraît plus forte chez l'homme (risque relatif (RR) entre 1,5 et 2,0) que chez la femme (RR entre 1,2 et 1,5). La différence entre les deux sexes pourrait en partie être liée au rôle préférentiel dans le risque de cancer colorectal de la surcharge graisseuse intra-abdominale plus marquée chez l'homme que chez la femme. La différence entre les sexes pourrait également être liée à l'effet protecteur des oestrogènes sur le risque de cancer du côlon.

- Excès de poids et risque de cancer du sein

Un excès de risque de cancer du sein chez les femmes en surcharge pondérale est connu. L'excès est observé chez les femmes ménopausées. L'aggravation du risque de cancer du sein postménopausique par la surcharge pondérale est plus marquée chez les femmes n'ayant jamais reçu de contraception hormonale que chez les autres femmes. Le risque de cancer paraît plus lié à l'augmentation de la masse graisseuse qu'à l'augmentation de l'IMC. La surcharge pondérale aggrave par ailleurs le pronostic des cancers du sein et augmente le risque de récidive.

– Excès de poids et risque de cancer du foie

En France, l'incidence annuelle du cancer du foie, de l'ordre de 5 cas/100 000 habitants, croît depuis une vingtaine d'années. Dans plus de 90 % des cas, le carcinome hépatocellulaire complique une cirrhose. Le risque de cancer varie avec l'étiologie de la cirrhose : il paraît plus important pour les cirrhoses virales que pour les cirrhoses alcooliques. De nombreux travaux ont permis d'affirmer l'existence de stéatohépatites non alcooliques provoquées par la surcharge pondérale et le syndrome métabolique. Les cirrhoses induites ou favorisées par la surcharge pondérale peuvent comme toutes les cirrhoses se compliquer de cancer primitif du foie correspondant essentiellement histologiquement à des carcinomes hépatocellulaires.

– Excès de poids et risque de cancer de la prostate

Les résultats d'une étude ont montré qu'il existait une corrélation inverse entre PSA (Antigène Prostatique Spécifique) et IMC: le taux du PSA diminue de manière inversement proportionnelle à l'IMC (le PSA moyen du groupe obésité II+III était inférieur à la moitié du PSA du groupe Normal).

De plus, il a été rapporté une prévalence accrue de cancer de la prostate chez l'obèse.[34]

– Excès de poids et risque d'adénocarcinome de l'œsophage

Les études concernant l'endobrachyœsophage (résultat d'un rétrécissement du bas œsophage ou sténose peptique dû à l'irritation acide chronique) chez les sujets obèses ont mis en évidence que la graisse centrale est un facteur de risque plus important que l'IMC dans l'apparition de l'adénocarcinome de l'œsophage. En effet, les porteurs d'endobrachyœsophage ont un risque multiplié par 40 de complications en adénocarcinome de l'œsophage, avec un risque de progression de moins de 1% par an.[35]

– Excès de poids et autres cancers

Un récent rapport de *World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research* a conclu que l'excès de poids est aussi une des causes de cancers du pancréas, de l'endomètre.[36]

De plus, une méta analyse[37] a montré qu'il existait un lien entre un IMC élevé et le risque important de développer un cancer de la thyroïde, du rein, un mélanome malin chez les hommes, et un cancer du pancréas, de l'endomètre et du sein (en post-ménopause) chez les femmes.

Selon les auteurs, le surpoids et l'obésité pourraient rendre compte de 14 % des décès par cancer chez l'homme et de 20 % chez la femme. Le risque relatif le plus fort est observé pour les cancers de l'utérus, du rein, du col et le risque le plus faible pour le myélome multiple, la leucémie et les lymphomes non Hodgkiniens, le colon et le rectum. Ces résultats viennent confirmer des données déjà publiées.[38]

En attendant, le dépistage des cancers est justifié chez les sujets obèses, au même titre, voire plus que chez les sujets non obèses.

Mécanismes de l'augmentation du risque de cancer liée à une surcharge pondérale

Les mécanismes de l'effet de la surcharge pondérale sur le risque de cancer sont probablement multiples et non univoques pour tous les cancers. Ils pourraient faire intervenir des facteurs hormonaux, l'hyperinsulinisme et la sécrétion d'adipocytokines.

En effet, ce phénomène serait dû à des modifications de concentrations sanguines d'hormones endogènes circulantes (insuline, hormones sexuelles) qui pourraient avoir un impact sur la balance physiologique entre prolifération cellulaire et apoptose: elles favoriseraient une croissance et une division plus rapides des cellules (selon cette théorie, l'individu obèse ou en surpoids serait exposé à un plus grand risque de mutations pouvant donner lieu au développement de cancers). De plus, cela entraînerait aussi des modifications du métabolisme des adipocytokines, du stress oxydant, ...[39]

- Surcharge pondérale, sécrétion hormonale et risque de cancer

La surcharge pondérale est associée à une augmentation des concentrations d'androgènes et d'oestrogènes. Les mécanismes de cette augmentation sont doubles. Le premier est sous la dépendance de l'hyperinsulinisme qui réduit la synthèse hépatique de la *sex hormone-binding globulin* (SHBG) aboutissant à une augmentation de la fraction libre (et donc active) de ces hormones. Le second est une augmentation de la synthèse d'oestrogènes liée à une aromatisation par le tissu adipeux de l'androstènedione en estrone chez l'homme et la femme ménopausée.

En postménopause, l'hyperoestrogénie liée à la surcharge pondérale modérée mais permanente explique probablement au moins en partie l'augmentation du risque de cancer du sein ainsi que l'aggravation du pronostic des cancers du sein.

– Hyperinsulinisme et risque de cancer

L'insuline et l'*insuline-like growth factor* (IGF) stimulent la croissance des cellules d'adénocarcinome intestinal. De plus, l'IGF-I est également susceptible de favoriser la cancérogenèse mammaire expérimentalement. Des récepteurs pour l'IGF sont présents dans le tissu mammaire normal et carcinomateux. L'augmentation de leur incidence chez les diabétiques est un argument fort pour un rôle de l'hyperinsulinisme dans l'augmentation du risque de cancer du rein, du pancréas et du foie.

L'hyperinsulinisme observé fréquemment en cas de surcharge pondérale est lié à une insulinorésistance induite par la surcharge graisseuse. Cette insulinorésistance résulte de deux grands mécanismes. Le premier est l'augmentation de la libération par les adipocytes d'acides gras libres susceptibles d'altérer de nombreux récepteurs cellulaires dont les récepteurs insuliniques hépatocytaires et musculaires. Le second mécanisme est la conséquence de la sécrétion par le tissu adipeux d'adipocytokines et de cytokines pro-inflammatoires. La baisse des taux d'adiponectine et l'augmentation des concentrations de TNF alpha observées en cas de surcharge graisseuse jouent certainement un rôle essentiel dans l'apparition de l'insulinorésistance.

– Sécrétion d'adipocytokines et risque de cancer

Parmi les adipocytokines impliquées dans le risque de cancer figure la leptine qui stimule la croissance de certaines cellules tumorales, la sécrétion de métalloprotéinases (dont la synthèse est stimulée par une autre adipocytokine, le TNF-alpha) impliquées dans l'invasion cancéreuse et les processus métastatiques, le développement de l'angiogenèse néoplasique en association avec le VEGF (facteur de croissance de l'épithélium vasculaire).

À l'inverse, l'augmentation de la masse graisseuse s'accompagne d'une diminution de la concentration d'une autre adipocytokine, l'adiponectine, aux propriétés inhibitrices de la croissance tumorale, pro-apoptotiques et anti-angiogénétiques.

Obésité et conséquences pharmacocinétiques

Les modifications physiologiques chez l'obèse vont affecter les différentes étapes du devenir du médicament. L'adaptation des doses chez les sujets obèses est particulièrement importante pour les médicaments à fenêtre thérapeutique étroite.

La biodisponibilité est globalement non modifiée par l'obésité. La voie orale peut être utilisée sans restriction. Seule la voie sous-cutanée est à éviter du fait du caractère imprévisible du délai et de la durée d'action des substances ainsi administrées.

Modifications de la distribution

La diminution de la proportion d'eau et de masse maigre chez l'obèse ainsi que les changements de répartition des différents compartiments de distribution sont à prendre en compte: l'augmentation du rapport masse grasse sur masse maigre entraîne une augmentation du volume de distribution (Vd) des substances lipophiles. L'augmentation de la masse graisseuse a pour conséquence une modification de l'hémodynamique et des flux sanguins locaux, ce qui va influer sur la cinétique des médicaments. Malgré une augmentation du débit cardiaque et du volume sanguin total, il a été rapporté une diminution du flux sanguin par gramme de tissu adipeux, ce qui peut limiter la diffusion tissulaire des médicaments lipophiles.

Le cholestérol, les triglycérides et les acides gras libres en excès peuvent diminuer la fixation protéique par un mécanisme de compétition et augmenter la fraction libre des substances. De plus, les concentrations en alphaglycoprotéine et en albumine peuvent être affectées par le changement de composition corporelle altérant ainsi la liaison aux protéines plasmatiques. Celles ci peuvent induire une modification de la proportion de fraction libre ou de la concentration en molécule active. Il a été constaté que la concentration en alphaglycoprotéine double chez le patient obèse, ce qui a pour conséquence une fixation protéique favorisée et donc une forte diminution de fraction libre des médicament ayant un fort pouvoir de fixation.[40]

Cependant, tous les médicaments fortement lipophiles (rémifentanil, certains béta-bloquants) ne se distribuent pas systématiquement dans la masse grasse comme on aurait pu s'y attendre. Dans ce cas, le volume de distribution n'est pas toujours corrélé chez le sujet obèse à l'augmentation du tissu adipeux. Le problème classique des médicaments très lipophiles qui s'accumulent dans les tissus graisseux (opiacés) est leur relargage massif lors d'un amaigrissement rapide, d'un stress libérant des catécholamines, conduisant à une augmentation importante des concentrations plasmatiques. [41]

Modifications du métabolisme hépatique

L'infiltration de tissu adipeux au niveau du foie peut influencer le flux sanguin hépatique et indirectement affecter le métabolisme hépatique.

Des effets de l'obésité sur certaines isoformes du cytochrome P450 ont été rapportés. Ils se traduisent par une diminution d'activité des isoformes du CYP3A4 et une augmentation du CYP2E1. Aucun effet de l'obésité sur le CYP1A2, 2C9, 2C19 et 2D6 n'a été mis en évidence.[41]

Modifications de l'élimination

Les études montrent que la fonction rénale est diversement affectée par l'obésité. Il n'y a pas de modification de l'élimination rénale pour la ciprofloxacine, le lithium et la gentamycine; mais une augmentation pour la vancomycine.[41]

MEDICAMENT	OBESE	NON-OBESE
Vancomycine	7,2	3,3
Cyclophosphamide	4,8	8,5
Lithium	25,6	18,7
Carbamazépine	31,0	59,4
Dexfenfluramine	13,5	17,8
Glibenclamide	15,2	10,0
Propranolol	3,4	3,9
Bisoprolol	7,6	8,6

Temps de demi-vie (heures) comparatifs chez l'obèse et le non-obèse.

La détermination de la fonction rénale est difficile chez le patient obèse. En effet, il a été démontré qu'en utilisant la formule de Cockroft-Gault avec le poids réel, celle-ci serait surestimée et au contraire, en utilisant le poids idéal, elle serait sous estimée.[42]

La clairance rénale des médicaments peut augmenter au cours de l'obésité en rapport avec l'élévation du débit sanguin rénal, de la filtration glomérulaire et de la masse rénale.

Cheymol propose en fonction de la solubilité des médicaments, une adaptation: [43]

- pour les médicaments hydrosolubles (salicylate, digoxine), le volume de distribution est peu modifié, l'ajustement peut se faire sur le poids idéal et non sur le poids corporel total

- pour les médicaments très liposolubles (benzodiazépines), le volume de distribution est augmenté et l'adaptation doit se faire sur le poids corporel total
- pour les médicaments faiblement liposolubles, la clairance n'est pas souvent modifiée et l'ajustement peut se faire sur le poids corporel pour la dose de charge et sur le poids idéal pour la dose d'entretien

(*Rappel: calcul du poids idéal (en kg) selon la formule de Lorentz (1929)*

Femme = Taille(cm) - 100 - [Taille(cm) - 150] / 2,

Homme = Taille(cm) - 100 - [Taille(cm) - 150] / 4

Conditions d'utilisation de cette formule : âge supérieur à 18 ans ; taille entre 140 et 220 cm)

Les modifications pharmacocinétiques chez le patient obèse sont difficiles à appréhender, surtout que la variabilité interindividuelle est importante.

Calcul de la surface corporelle

Les valeurs de la surface corporelle sont très utilisées en médecine, notamment pour le calcul des doses de cytotoxiques. Le faible index thérapeutique de ces médicaments a justifié que, dès les premières années, soient proposées des méthodes d'ajustement de posologie, car ils sont souvent utilisés à leur seuil de tolérance maximal. Le concept de l'adaptation de la dose à la surface corporelle s'est imposé sur un travail empirique sans validation formelle.[44]
Le but de l'ajustement à la surface corporelle est de diminuer les variabilités pharmacocinétiques interindividuelles.

Les différentes formules

Ainsi, différentes formules de calcul de la surface corporelle ont été établies, dont celle de Dubois et Dubois la plus utilisée, la formule de Mosteller la plus simple.

Formule Dubois et Dubois (1916). [45]

- Surface corporelle (m^2) = 0,007184 x $Taille(cm)^{0,725}$ x $Poids(kg)^{0,425}$
- Conditions de l'utilisation de cette formule: poids entre 6 et 93 kg; taille entre 73 et 184 cm.

C'est la formule la plus utilisée.

Formule de Gehan et George (1970) [46]

- Surface corporelle (m^2) = 0,0235 x Taille(cm)^{0,42246} x Poids(kg)^{0,51456}
- Conditions de l'utilisation de cette formule: poids entre 4 et 132 kg; taille entre 50 et 220 cm.

Formule de Haycock (1978) [47]

- Surface corporelle (m^2) = 0,024265 x Taille(cm)^{0,3964} x Poids(kg)^{0,5378}
- Conditions de l'utilisation de cette formule: poids entre 1 et 120 kg; taille entre 30 et 200 cm.

Formule de Mosteller (1987) [48]

- Surface corporelle (m^2) = [Taille(cm) x Poids(kg) /3600]^{0,5}
- Surface corporelle (m^2) = [Taille(inch) x Poids(pound) /3131]^{0,5}

Formule de Boyd (1935) [49]

- Surface corporelle (m^2) = 0,0003207 x (Poids)$^{0,7285-0,0188 \times \log(Poids)}$ x (Taille)^{0,3}
- Le poids est en gramme ; la taille est en cm ; le Log est décimal.
- Limite : Poids de 15 à 200 Kg ; taille de 99 à 250 cm

Formule de Livingston and Lee [50]

- Surface corporelle (m^2) = 0,1173 x (Poids)^{0,6466}
- Cette formule est adaptée à tout poids

Quelle formule choisir?

Les différentes études de Livingston et de Verbraecken montrent que la formule de Dubois et Dubois sous-estime la surface corporelle des patients obèses, alors que c'est la formule la plus utilisée en médecine.

Livingston and Lee [50] ont remarqué que la contribution proportionnelle des différents grands segments corporels à l'ensemble de la surface corporelle change avec l'obésité. Ils ont donc proposé la première formule qui a été testée avec des patients obèses. Dans l'obésité, le poids n'augmente pas proportionnellement avec la taille. Ainsi les formules dérivant de la formule de Dubois (formule de Dubois et Dubois, celle de Gehan and George, celle de Haycock et celle de Mosteller), qui incluent le paramètre taille, pourraient mal évaluer la surface corporelle chez les obèses

Verbraecken et al [51] ont comparé la formule de Mosteller avec les autres formules de surface corporelle et avec la «moyenne» des formules sur 1868 patients répartis en trois groupes: poids normal, surpoids, et obèse. Ils montrent ainsi que les personnes en surpoids ou obèses ont une surface corporelle moyenne significativement supérieure à celle des personnes de poids normal, de même, que les obèses ont une surface corporelle supérieure aux personnes en surpoids. De plus, ils mettent en évidence que les hommes ont une surface corporelle supérieure à celle des femmes; en effet, ils sont en moyenne plus grands et plus lourds que les femmes.
Leur étude montre également que la formule de Dubois et Dubois sous-estime la surface corporelle chez les obèses (d'environ 5%) mais aussi chez les enfants. Ceci pourrait être dû au fait que, entre 1916 et aujourd'hui, le mode de vie a considérablement changé (nutrition, sport, loisirs, …).

Verbraecken et al indiquent que la formule de Livingston and Lee donne des valeurs de surface corporelle supérieures à celle de Mosteller. Ils n'excluent pas le fait que, ces formules dérivant de la formule de Dubois et Dubois (celle de Mosteller en faisant partie), il existe une erreur dans le calcul de la surface corporelle d'une personne obèse car il fait intervenir la taille. Or, dans l'obésité, le poids n'a pas une croissance proportionnelle à la taille.
Cependant ils recommandent l'utilisation de la formule de Mosteller car elle est applicable chez l'enfant et chez l'adulte, et simple. Par contre, dans la population obèse, elle doit être utilisée avec beaucoup de prudence.

Sardinha et al [52] ont fait une comparaison du volume corporel chez un large échantillon de personnes de poids normal et obèses en utilisant la formule de Livingston et celle de Dubois et Dubois. Ils montrent eux aussi que la formule de Dubois et Dubois sous-estime la surface

corporelle chez les patients obèses, et que celle de Livingston est plus proche. Ils pensent que les calculs de surface corporelle ont des répercussions sur le volume corporel, et donc sur les estimations de graisse, ce qui justifierait l'utilisation d'une équation plus adaptée aux patients non obèses et obèses (celle de Livingston?)

La surface corporelle ne révèle pas la réalité

La surface corporelle est une mesure utilisée dans le but de diminuer les variations interindividuelles, surtout pour les cytotoxiques. Mais, on se rend compte rapidement que celle ci ne révèle pas la réalité. En effet, à une surface corporelle de 1,9 m^2 selon la formule la plus utilisée (Mosteller ou Dubois) correspond par exemple une personne de 185 cm pesant 70 kg dont l'IMC est égal à 20,45, mais aussi une personne de 163 cm pesant 80 kg dont l'IMC est de 30,11.

Peut être que les médecins devraient adapter la formule de calcul de la surface corporelle de leurs patients en fonction de leur IMC même si celui-ci n'est (comme son nom l'indique) qu'un indice et qu'il ne reflète pas toujours la réalité: Dubois et Dubois pour des IMC<30 et Livingston pour des IMC>30.

Pour une personne obèse, une surface corporelle égale ou supérieure à 2 est facilement atteinte. Cette valeur de 2 est une limite que les médecins ne dépassent pas en règle générale pour prescrire les cytotoxiques. Qu'en est il?

OBÉSITÉ & CHIMIOTHÉRAPIE

Dose selon le poids corporel ou dose plafonnée ou réduction de dose chez le patient obèse?

C'est un challenge pour l'oncologue de prescrire des cytotoxiques à une personne en surpoids ou obèse. En effet, la population obèse est peu ou pas représentée dans la plupart des essais, ou une extrapolation des recommandations de doses est réalisée. Traditionnellement, les doses de cytotoxiques sont basées sur la surface corporelle ou sur le poids corporel du patient, puis elles sont adaptées selon les fonctions physiologiques de celui-ci. L'objectif de cette normalisation de la dose a pour but d'administrer des principes actifs avec une certaine efficacité tout en limitant au maximum la toxicité systémique.

En absence de recommandations chez les patients en surcharge pondérale, les praticiens utilisent différentes estimations de poids empiriques pour le calcul des posologies: utilisation de la surface corporelle du patient jusqu'à un seuil arbitraire ($2m^2$), utilisation du poids normal prédit, utilisation de la masse maigre, utilisation du poids idéal, ou utilisation de la moyenne entre le poids idéal et le poids corporel réel, voire utilisation du poids réel du patient.

La fenêtre thérapeutique étroite qui existe pour la plupart de ces agents fait tendre les oncologues, de manière empirique, à diminuer les doses de peur d'une augmentation d'une toxicité, mais avec un risque de diminution de l'efficacité. En effet, il existe peu d'informations sur l'influence de l'obésité sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des anticancéreux. La pharmacocinétique chez l'obèse varie; on constate des modifications des concentrations d'albumine et de protéines sériques, des modifications du métabolisme hépatique, de la clairance rénale, …

Ces observations suggèrent fortement que la connaissance plus approfondie des effets de l'obésité sur le comportement pharmacologique d'agents anticancéreux chez le patient obèse est nécessaire pour assurer une thérapie médicamenteuse qui permettra une exposition adéquate des médicaments à leurs cibles tout en réduisant au minimum leur toxicité. Quelles sont les données de la littérature? Que préconisent-elles?

(Rappel:

Poids idéal: ♀(kg) = 45,5 + 0,9 [taille (cm) – 152,4]; ♂(kg) = 50,0 + 0,9 [taille (cm) – 152,4]

Poids moyen de Bénézet (ajusté): (kg) = poids idéal + 0,4 x [poids actuel – poids idéal]

Poids normal prédit (kg) = 1,10 x Poids(kg) - A [$Poids(kg)^2/Taille(cm)^2$] (A= ♂128 ; ♀148))

Les données de la littérature, par molécule

Pharmacocinétique des anticancéreux

Les paramètres pharmacocinétiques, pour une population normale, des différents anticancéreux utilisés dans les tumeurs solides sont reportés dans le *Tableau II* .

Bléomycine

Antibiotique anticancéreux isolé de Streptomyces verticillus, la bléomycine provoque des cassures simple brin de l'acide désoxyribonucléique (ADN) après production de radicaux libres, et bloque ainsi le fonctionnement de la cellule. Elle peut s'administrer par voie veineuse ou artérielle mais aussi en intramusculaire. Sa toxicité traduit son affinité pour les revêtements (épithéliums épidermoïdes) qui la rend efficace sur les carcinomes épidermoïdes des voies respiratoires, des muqueuses génitales et de la peau. Elle est également utile dans les cancers du testicule et dans les lymphomes malins (maladie de Hodgkin et autres lymphomes); elle sert aussi dans le mycosis fongoïde, proche des lymphomes malins et localisé à la peau.

Aucune étude chez les patients en surcharge pondérale n'a été retrouvée.

Carboplatine

Agent alkylant dérivé du platine, inhibant la synthèse de l'ADN par formation de ponts inter- et intra-caténaires, le carboplatine a des propriétés antinéoplasiques similaires à celles du cisplatine avec une toxicité moindre, sauf au niveau de la moelle osseuse. Il est indiqué dans le traitement du carcinome de l'ovaire d'origine épithéliale, du carcinome bronchique à petites cellules et du carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures. Il est administré par voie intraveineuse en perfusion courte (généralement 30 minutes ou 1 heure), le plus souvent en association.

(Rappel:

Aire sous la courbe AUC = Dose absorbée/ Clairance Totale;

Formule de Calvert : dose de carboplatine (mg) = AUC cible x (FGR + 25) mg où FGR est la filtration glomérulaire rénale.

Formule de Cockroft et Gault [sexe : femme = 1, homme = 0] : clairance de la créatinine (ml/min) = (140 – âge) x poids (kg) x [1 – (0,15 x sexe)]/(0,814 x créatininémie (µmol/l))

Dans l'étude de A. Sparrebooms et ses collaborateurs[53], 103 patients ont reçu du carboplatine en monothérapie ou en combinaison avec le paclitaxel, le 5-fluorouracile, l'étoposide ou la gemcitabine. Le produit a été administré en 60 minutes à des doses variant de 290 à 1700mg.
Les résultats obtenus sont reportés dans *Tableau III* et *Tableau IV.*
Il n'a pas été observé une augmentation significative de la clairance absolue chez les patients obèses (p=0.37), ni de modifications pharmacocinétiques par rapport aux données obtenues chez les patients de poids normal.
L'utilisation soit du poids normal soit du poids moyen de Bénézet (moyenne entre le poids idéal et le poids réel) conduit à une meilleure prédiction de l'exposition systémique à la fois chez les hommes obèses et chez les femmes obèses.

Dans l'étude de J. Wright [54], 387 patientes, atteintes d'un cancer de l'ovaire, ont été réparties en trois groupes: poids normal, surcharge pondérale et obésité. Une dose d'environ 835 mg de carboplatine, basée sur une aire sous la courbe (AUC) de 7,5 et un taux de filtration glomérulaire obtenu par la formule de Jelliffe (donc ne prenant pas en compte le poids du patient), a été administrée pendant plus de six cures à ces patientes, soit une dose totale d'environ 4459mg par patiente. A la fin du premier cycle et à la fin du traitement, une moindre toxicité hématologique chez le groupe des obèses a été observée par rapport au groupe de poids normal. De plus, la réduction de doses ou l'allongement de l'intercure ont été plus fréquentes dans le groupe des poids normaux. Cette moindre toxicité suggère que le groupe de patientes obèses a été sous traité car le poids n'a pas été pris en compte (elles ont été traitées comme les patientes de poids normal), ce qui entraîne un risque plus important de rechute et/ou de résistance. Dans cette étude, le risque relatif de rechute ou progression de la maladie est estimé à 1.25 (il aurait été intéressant d'avoir le pourcentage de rechute).
(Rappel:
Formule de Jelliffe [sexe: femme = 1, homme = 0]: clairance de la créatinine (ml/min) = [98 – 0,8 x (âge – 20)] x [1 – (0,01 x sexe)] x (surface corporelle/1,73)/[créatininémie (µmol/l) x 0,0113])

ME. de Jonge[55] expose le cas clinique d'un patient obèse (IMC=47) recevant une chimiothérapie contenant du carboplatine. Pour déterminer la dose de carboplatine, le poids réel du patient a été utilisé dans la formule de clairance de la créatinine de Cockroft and Gault., et le taux de filtration glomérulaire a été substitué à la clairance de créatinine dans la formule de Calvert. Ceci a eu pour conséquence de conduire à une dose équivalent à un AUC de 25,5 alors que l'AUC cible aurait dû être de 12.
Ce cas clinique a ainsi montré que l'utilisation du poids réel d'un patient obèse dans la formule de Cockroft and Gault et dans la formule de Calvert peut aboutir à une aire sous la courbe en carboplatine bien plus importante que celle attendue.

L'étude de JD. Herrington et ses collaborateurs[56] sur 19 patients en surcharge pondérale soutient la thèse de de Jonge. Pour chaque patient, la dose de carboplatine a été calculée selon la formule de Calvert ou selon l'équation de Bénezet en utilisant le poids réel, ou le poids ajusté, ou le poids idéal. Les résultats sont exprimés dans *Tableau V.*
Cette étude montre que l'utilisation du poids réel d'un patient obèse dans la formule de Cockroft and Gault et dans la formule de Calvert ou de Bénezet peut aboutir à une surestimation de la clairance du carboplatine et donc de l'aire sous la courbe. On obtient donc une AUC plus appropriée en utilisant l'équation de Cockroft and Gault modifiée (par emploi du poids idéal ou du poids ajusté) dans la formule de Calvert.
De plus, cette étude confirme les paramètres pharmacocinétiques du carboplatine chez le patient obèse constaté par A. Sparrebooms et ses collaborateurs[53]:

	JD. Herrington et al.	A. Sparrebooms et al.
T1/2 (h)	1.8 (1.2 – 3.2)	1.97 (1.5 – 2.33)
Cl (L/h)	6.054 (3.192 – 9.168)	6.49 (5.41 – 7.77)
Vd (L)	16.2 (13.4 – 27.8)	17.5 (14.9 – 20.6)

SV. Barrett et son équipe[57] ont cherché à tester, dans une grande cohorte de 1067 patientes atteintes du cancer de l'ovaire, recevant carboplatine et taxane, l'hypothèse que l'obésité réduit la survie. La dose de carboplatine a été déterminée par une mesure du taux de filtration glomérulaire (DFG) et la dose de taxanes n'a pas été plafonnée. Aucune différence significative entre les quatre groupes d'IMC et la survie globale et la survie sans progression n'a été observée, ni dans l'intensité des doses de taxanes ou de carboplatine. Les auteurs montrent ainsi que les patientes obèses avec un cancer épithélial ovarien ne disposent pas d'un plus mauvais pronostic que les patientes de poids normal, à condition qu'elles reçoivent des

doses optimales de chimiothérapie basées sur les mesures du DFG et du poids corporel réel, et que les réductions de la dose en utilisant divers schémas d'ajustement peuvent effectivement avoir un impact négatif sur les résultats et la survie des patientes.

Cisplatine

Agent alkylant inhibant la synthèse de l'ADN par formation de ponts inter- et intra-caténaires, le cisplatine est utilisé, généralement en association avec d'autres anticancéreux, pour traiter des cancers des testicules, de l'ovaire, de la sphère ORL, de l'œsophage, du col de l'utérus, de la vessie et les cancers épidermoïdes. Cependant, il est responsable d'effets secondaires importants sur le rein, le système nerveux et l'oreille.

Dans l'étude de A. Sparrebooms et son équipe[53], 283 patients ont reçu du cisplatine en monothérapie ou en combinaison avec l'irinotécan, l'étoposide, le topotécan ou le docétaxel. Le produit a été administré en 3 heures à des doses variant de 50 à 100 mg/m²

Les résultats obtenus sont reportés dans *Tableau III* et *Tableau IV.*

Il a été observé une augmentation significative de la clairance chez les patients obèses ($p<0.007$) ainsi qu'une augmentation du volume de distribution. Les données sur les médicaments à élimination rénale sont compatibles avec l'idée que la sécrétion tubulaire en particulier, plutôt que la filtration glomérulaire, est en augmentation disproportionnée chez les personnes obèses. D'après l'étude, d'un point de vue cinétique, l'utilisation du poids réel dans les formules de calcul de dose est la plus appropriée (ratio=1,02)

L'étude de WJ. Loos et ses collaborateurs[58] sur 39 patients recevant du cisplatine compare un schéma posologique où la dose est basée sur la surface corporelle (calculée par la formule de Mosteller avec le poids réel) et un schéma posologique à dose fixe (ex: 50 mg/m² versus 90 mg à 100 mg/m² versus 180 mg). Les résultats obtenus ont été comparés et analysés avec ceux d'une autre étude sur la pharmacocinétique du cisplatine. L'utilisation d'une posologie à dose fixe de cisplatine a entraîné une réduction de l'exposition au cisplatine chez les patients ayant une importante surface corporelle SC ($p<0.003$) par rapport à ceux ayant une posologie en fonction de la SC. On observe aussi une diminution de la variabilité interindividuelle. Dans l'analyse rétrospective, une augmentation de la clairance est observée chez les patients ayant une SC supérieure à 2.05 par rapport à la moyenne des patients. Pour l'administration de

cisplatine chez des patients dont la fonction rénale est normale, cette étude recommande le schéma posologique suivant (bien qu'une partie des patients pourrait être sous dosée):

Recommended Fixed-Dosing Regimens			
BSA Dose (mg/m^2)	Fixed Dose (mg) per BSA Cluster (m^2)*		
	BSA ≤ 1.65†	1.66 > BSA < 2.04‡	BSA ≥ 2.05§
50	80	95	110
60	95	110	130
70	110	130	150
75	120	140	165
80	125	150	175
100	155	185	215

Abbreviation: BSA, body surface area.
*All fixed doses are rounded to the nearest 5 mg.
†Fixed dose based on average BSA of 1.57 m^2 (see Table 6).
‡Fixed dose based on average BSA of 1.86 m^2 (see Table 6).
§Fixed dose based on average BSA of 2.17 m^2 (see Table 6).

Schéma posologique recommandé d'après Evaluation of an Alternate Dosing Strategy for Cisplatin in Patients With Extreme Body Surface Area Values, Journal of Clinical Oncology, 2006; 24 (10): 1499-1506

SC. Modesitt et son équipe[59] reprennent et analysent les résultats de cinq essais cliniques incluant des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre recevant du cisplatine (50 mg/m²) et de la doxorubicine (60 mg/m²). Cette étude de 949 patientes évalue l'impact de l'IMC sur la toxicité du traitement, sur la survie globale et la survie sans progression de ces femmes. De plus, elle compare la toxicité du traitement entre un groupe recevant la dose réelle, et un autre recevant une dose correspondant à une surface corporelle de 2. Après un suivi médian de 13,6 mois, 81% de décès ont été constatés mais il n'y a aucune différence significative concernant la survie globale entre les groupes d'IMC différents pour un même stade de progression (III ou IV) de la maladie. Ils montrent qu'il existe un lien entre l'IMC et la survie globale pour les patientes de stade III et IV mais pas avec la survie sans progression. L'étude montre que la toxicité hématologique de grade 3-4 est moins observée chez les patientes obèses morbides que chez les autres patientes. Bien que leurs résultats montrent que la toxicité hématologique est plus importante chez les femmes ayant reçu une dose réelle que chez celles dont la dose a été limitée, SC. Modesitt et ses collaborateurs pensent que les femmes obèses peuvent bien tolérer des doses basées sur leur poids réel.

Multivariate analysis of association of BMI with overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) for primary advanced endometrial cancer

	OS			PFS		
	HR	95% CI	*p* value	HR	95% CI	*p* value
BMI <25.0	1			1		
BMI 25.0–29.9	0.96	0.69–1.33	0.810	0.93	0.68–1.27	0.636
BMI 30.0–39.9	1.33	0.96–1.84	0.082	1.23	0.92–1.66	0.169
BMI ≥40.0	1.86	1.16–2.99	0.010	1.22	0.76–1.94	0.414

Adjusted hazard ratio estimated by Cox model, adjusted for age, race, performance status, stage, histology, and tumor grade and treatment protocol.

Cyclophosphamide

Cet agent alkylant, de la classe des oxazaphosphorines, a été largement utilisé depuis 1960 pour son activité antitumorale et immunosuppressive. Agent alkylant bifonctionnel de la famille des moutardes à l'azote, le cyclophosphamide forme des ponts entre certaines bases des chaînes d'ADN, ce qui empêche la synthèse de l'ADN. Il est actif sur les cellules qui sont dans le cycle cellulaire. Le cyclophosphamide est un promédicament qui est activé dans le foie en moutarde phosphoramidée, responsable de l'action alkylante, avec libération d'acroléïne toxique pour la vessie. Il franchit la barrière hématoencéphalique pour atteindre le liquide céphalorachidien où sa concentration est 10 fois plus faible que dans le sang. Il est éliminé, comme ses métabolites, par voie urinaire et sa toxicité vésicale est réduite par une diurèse abondante et l'administration de Mesna®. Il entre dans de nombreuses associations médicamenteuses, en particulier pour le traitement en situation adjuvante ou métastatique des cancers du sein où il est associé au fluorouracile, au méthotrexate ou à une anthracycline.

GL. Rosner et son équipe[60] analysent les données obtenues lors d'un essai incluant 1471 patientes (dont 57% sont obèses ou très obèses), atteintes d'un cancer du sein de stade II et recevant un traitement adjuvant CAF (cyclophosphamide J1, doxorubicine J1 et 5fluorouracile J1 et J8) tous les 28 jours. Cette étude comporte trois bras correspondant à trois posologies différentes pour le protocole CAF pour observer les liens entre les schémas posologiques, la toxicité, le poids (et l'IMC) et la réponse au traitement. Dans chaque bras, les patientes reçoivent soit des doses ajustées au poids réel soit des doses réduites. Ainsi GL. Rosner et ses collaborateurs montrent qu'il n'existe pas de lien entre la dose ajustée au poids réel et une toxicité de grade 3 ou supérieure, ni entre l'obésité et la survie sans progression parmi les femmes obèses recevant une dose pleine. Cependant, les données fournissent des éléments qui montrent que initier un traitement de chimiothérapie à dose réduite peut influer négativement le devenir global du patient. De plus, dans cet essai, on ne constate pas de toxicité accrue du cyclophosphamide et de la doxorubicine chez les patientes obèses par rapport aux témoins. Ils recommandent donc que les patientes obèses reçoivent leur traitement adjuvant CAF selon un schéma posologique intensif (600/60/600 mg/m²) basé sur leur poids réel (cela n'augmentant pas significativement la toxicité) afin d'améliorer la réponse au traitement et leur survie sans progression.

L'étude de P. Poikonen et al.[61] sur 340 patientes dont l'IMC varie entre 17,5 et 42,6 kg/m², atteintes d'un cancer du sein et recevant six cycles d'un traitement adjuvant de chimiothérapie CMF (cyclophosphamide 600 mg/m², methotrexate 40 mg/m² et 5fluorouracile 600 mg/m²), à dose «pleine», associé à du tamoxifène ou une radiothérapie loco-régionale, renforce la conclusion de GL. Rosner. L'étude a pour but de montrer les relations entre la «situation corporelle» des patientes et la toxicité hématologique induite par le traitement. Les patientes dont l'IMC est important ont tendance à avoir un nadir moins profond, donc une leucopénie moindre que les patientes non obèses. L'explication possible est un ralentissement ou une diminution de la métabolisation du cyclophosphamide par le foie en métabolite actif toxique, due aux modifications physiopathologiques des cytochromes hépatiques chez l'obèse. Une diminution des doses chez les patientes obèses est déconseillée dans le protocole CMF car le taux de réponse sera plus faible (11% versus 30%) et la survie médiane est significativement plus courte (12,8 versus 15,6 mois) comparées aux patientes ayant reçu une «pleine» dose.

JJ. Griggs et son équipe[62] ont réalisé une étude de cohorte rétrospective de 9672 femmes (dont 62% sont en surcharge pondérale) traitées par de la doxorubicine et du cyclophosphamide entre 1990 et 2001 (quatre cycles minimum). Parmi les femmes ayant une surface corporelle supérieure à 2m², 39% ont reçu une dose correspondant à une surface corporelle de 2 (dose «limitée»).

Les femmes en surpoids ou obèses n'ont pas présenté plus de neutropénie fébrile que les femmes de poids normal. Les femmes obèses morbides ayant reçu une «dose pleine» ont présenté moins d'épisodes de neutropénies fébriles. De plus, parmi les femmes ayant eu une réduction dès le premier cycle, certaines ont reçu un cycle voire deux de plus que les quatre prévus du fait d'une réponse incomplète.

Cette étude renforce donc les conclusions des deux précédentes, à savoir que le maintien de la dose ajustée au poids réel et de l'intensité de la dose augmente les chances de survie sans progression et sans entraîner pour autant une toxicité plus importante chez les femmes présentant une surcharge pondérale.

De même, en 2007, l'équipe de P. Jenkins[63] arrive à la même conclusion lors de son analyse de l'impact de l'obésité sur l'intensité de la dose relative (dose reçue/dose prévue) dans une cohorte de 536 patientes traitées avec le protocole de chimiothérapie FEC (5-fluorouracile 600 mg/m², épirubicine 60 mg/m² et cyclophosphamide 600 mg/m²) pour un cancer du sein.

Elle montre ainsi qu'il n'existe aucun élément de preuve pour indiquer que la myélosuppression est plus fréquente chez les patients obèses dosés selon leur poids réel et que, paradoxalement, il semble que ces derniers tolèreraient mieux la chimiothérapie (que les patients de poids normal).
De plus, ces patients avec un IMC important sont donc beaucoup moins susceptibles d'avoir des reports de cure. P Jenkins et ses collaborateurs préconisent eux aussi que les patients devraient recevoir des doses de chimiothérapie calculées sur la base de leur surface corporelle réelle, indépendamment de la taille.

Dacarbazine

La dacarbazine est un anticancéreux qui a surtout une action alkylante sur l'ADN et qui agit à toutes les phases du cycle cellulaire. C'est un des médicaments anticancéreux qui entraîne le plus de nausées et de vomissements. Seule ou en association avec d'autres substances, elle reste un des médicaments principaux du mélanome malin et des sarcomes des os ou des tissus mous, chez l'enfant ou l'adulte.

Aucune étude chez les patients en surcharge pondérale n'a été retrouvée.

Dactinomycine

C'est un antibiotique anticancéreux qui s'intercale entre deux bases azotées de l'ADN. Elle inhibe l'action des topo-isomérases et stabilise ainsi des cassures de chaînes d'ADN, bloquant ainsi sa transcription en ARN messager, ce qui entrave la production de substances nécessaires à la reproduction de la cellule. Le Cosmegen® est indiqué dans le traitement des cancers de l'enfant (néphroblastome, rhabdomyosarcome, tumeur d'Ewing), du carcinome des testicules et du carcinome de l'utérus.

Aucune étude chez les patients en surcharge pondérale n'a été retrouvée.

Docetaxel

Le docetaxel est un dérivé de la classe des taxoïdes qui inhibe la division des cellules cancéreuses, essentiellement en « gelant » le squelette interne des cellules constitué de microtubules. Ceux-ci s'assemblent et se désassemblent au cours du cycle cellulaire. Il favorise leur assemblage et bloque leur désassemblage empêchant ainsi la division des cellules ce qui conduit à la mort d'un bon nombre d'entre elles. Le Taxotere® est indiqué seul ou associé à un autre traitement anticancéreux, selon les cas, pour le traitement du cancer du sein, dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules de stade IV, du cancer gastrique, du cancers des voies aéro-digestives supérieures et celui du cancer métastatique de la prostate hormonorésistant.

Dans l'étude de M. A. Rudek, A. Sparrebooms et leur équipe[64], 152 patients ont reçu du docetaxel en monothérapie ou en combinaison avec le cisplatine, la capecitabine, la doxorubicine ou le methotrexate. Le produit a été administré en une heure à des doses variant de 55 à 100 mg/m².

Les résultats obtenus sont reportés dans *Tableau III* et *Tableau IV.*

Il n'a pas été observé une augmentation significative de la clairance chez les patients obèses (p=0.37) mais le volume de distribution et la demi-vie sont significativement augmentés.

Doxorubicine

Faisant partie de la famille des anthracyclines, la doxorubicine s'intercale entre deux paires de bases azotées de l'ADN et agit en inhibant la topo-isomérase II, enzyme qui contrôle la structure dans l'espace de l'ADN. Il se forme des complexes ADN-topo-isomérase II-doxorubicine qui fixent les coupures des brins, bloquent ses fonctions et entraînent la mort cellulaire. La doxorubicine favorise aussi la formation de radicaux libres qui peuvent couper l'ADN et endommager les membranes, et expliquent la toxicité cardiaque. Elle est indiquée dans les traitements du cancer du sein, du poumon, de la vessie, de l'ovaire et de l'estomac; dans les sarcomes des os et des parties molles; dans la maladie de Hodgkin, les lymphomes non hodgkiniens, les leucémies aiguës, les leucémies chroniques.

Dans l'étude de M. A. Rudek, A. Sparrebooms et leurs collaborateurs[64] ,110 patients ont reçu de la doxorubicine en monothérapie ou en combinaison avec le paclitaxel, le

cyclophosphamide ou le docetaxel. Le produit a été administré en bolus ou en perfusion courte ou longue variant de 40 à 75mg/m²

Les résultats obtenus sont reportés dans *Tableau III* et *Tableau IV.*

Il n'a pas été observé une augmentation significative de la clairance chez les patients obèses (p=0.65) ni de modifications pharmacocinétiques par rapport aux données obtenues chez les patients de poids normal. Toutefois, on constate que, pour la doxorubicine chez la femme obèse, l'utilisation du poids réel pour calculer la dose aboutit à une exposition significativement accrue. Ils montrent également que, en association avec le cyclophosphamide, ce dernier a tendance à diminuer la clairance de la doxorubicine, surtout chez le patient obèse.

Les résultats de l'étude de MA. Rudek sont en contradiction avec l'étude de pharmacocinétique de la doxorubicine chez l'obèse de KA. Rodvold et son équipe[65]. 21 patients, recevant une dose de doxorubicine de 50 à 70 mg/m² ajustée au poids réel, ont été inclus pour comparer la pharmacocinétique de celle-ci chez les patients obèses et non obèses. L'AUC chez les patients obèses est plus importante que chez les patients de poids normal, d'autant plus que la clairance de la doxorubicine chez le patient obèse est diminuée.

	Patient obèse	Patient non obèse	p
AUC (ng.h/mL)	2,209	1,190	<0,05
Cl (mL/min)	891	1,569	<0,001
$T_{1/2}$ (h)	20,4	13	<0,05
Vss (L)	1119	964	Non significatif

Le volume de distribution n'est pas significativement différent entre les deux groupes, ce qui indique que l'allongement du temps de demi-vie chez les patients obèses est dû à la diminution de la clairance, qui est le résultat d'une infiltration graisseuse ou une diminution de l'activité enzymatique.

L'augmentation de l'AUC et la réduction de la clairance de la doxorubicine chez les patients obèses devraient être associées à une incidence plus élevée de la toxicité. Or aucune augmentation de toxicité n'a été constaté avec l'augmentation de l'AUC.

Malgré ces études de pharmacocinétiques contradictoires, les études de JJ. Griggs[62] sur 9672 patientes et de GL. Rosner[60] sur 1471 patientes arrivent aux mêmes conclusions, à savoir que le maintien de la dose ajustée au poids réel et de l'intensité de la dose augmente les chances de

survie sans progression, sans entraîner pour autant une toxicité plus importante chez les femmes présentant une surcharge pondérale.

Epirubicine

Anticancéreux de la famille des anthracyclines, analogue de la doxorubicine ou adriamycine, l'épirubicine est un agent intercalant et inhibiteur de la topoisomérase II. Elle peut être administrée seule ou en association avec d'autres antinéoplasiques pour traiter le cancer du sein, le cancer du poumon, le cancer de l'ovaire, le cancer de l'estomac et le lymphome.

L'équipe de P. Jenkins[63] analyse l'impact de l'obésité sur l'intensité de la dose relative (dose reçue/dose prévue) dans une cohorte de 536 patientes traitées avec le protocole de chimiothérapie FEC (5-fluorouracile 600 mg/m², épirubicine 60 mg/m² et cyclophosphamide 600 mg/m²) pour un cancer du sein. Elle montre ainsi qu'il n'existe aucun élément de preuve pour indiquer que la toxicité de la chimiothérapie est plus fréquente chez les patients obèses dosés selon leur poids réel et que, paradoxalement, il semble que celle-ci serait moins importante que chez les patientes de poids normal. De plus, ces patientes avec un IMC élevé sont donc beaucoup moins susceptibles d'avoir des reports de cure. P Jenkins et ses collaborateurs préconisent eux aussi que les patients devraient recevoir des doses de chimiothérapie calculées sur la base de leur surface corporelle réelle.

Etoposide

L'étoposide inhibe l'enzyme indispensable à la réplication de l'ADN, la topo-isomérase II et bloque ainsi les reproductions cellulaires. Il est utilisé dans le traitement des tumeurs du testicule en association avec la bléomycine et le platine ainsi que dans les cancers bronchiques à petites cellules, le cancer du sein.

Une étude a été menée par T. Miya et son équipe[66], chez 42 patients avec des tumeurs solides, pour déterminer s'il existe une relation entre la toxicité de la combinaison de chimiothérapie (cisplatine 80 mg/m² J1 et étoposide 100 mg/m² J1 à J3) et des valeurs cliniques telles le sexe, la clairance de la créatinine, la surface corporelle et le poids corporel relatif. Elle montre que l'indice de masse corporelle est inversement corrélée avec le pourcentage de diminution des

leucocytes (p<0,0681) et des plaquettes (p<0,0115), que la surface corporelle est également inversement corrélée avec la leucopénie (p<0,0171) et la thrombopénie (p<0,0058). Selon les auteurs, l'ajustement de la dose de chimiothérapie au cisplatine et étoposide en fonction de l'âge ou du poids idéal n'est pas approprié.

MS. Georgiadis et son équipe[67] ont évalué une cohorte de 262 patients traités pour un cancer du poumon à petites cellules par cisplatine et étoposide (dont les doses sont ajustées au poids réel) pour déterminer si les patients obèses ont une augmentation de la toxicité liée à la chimiothérapie. De plus, la survie globale de l'ensemble de la cohorte a été évaluée, les patients étant répartis en différents groupes selon leur IMC. Aucun lien significatif n'a été retrouvé entre une augmentation de l'IMC et une augmentation de la toxicité de la thérapie ou une survie écourtée. Ces résultats ne justifient donc pas les réductions empiriques de doses de chimiothérapie chez les patients obèses.

5 fluorouracile

Le fluorouracile est un antimétabolite qui mime l'uracile, précurseur de la thymine, base nécessaire à la synthèse d'ADN et composant des ARN. Il inhibe la thymidylate synthase, enzyme cible du fluorouracile, empêchant la méthylation de l'uracile en thymine et ses métabolites sont incorporés dans l'ADN et ARN. Comme les autres antimétabolites, le fluorouracile agit sur les cellules en phase S du cycle cellulaire.

Les indications du fluorouracile couvertes par l'AMM sont les cancers digestifs (depuis l'œsophage jusqu'au canal anal, les cancers du pancréas et des voies biliaires), les cancers des voies aéro-digestives supérieures, les cancers du sein et de l'ovaire.

Une étude de cohorte a été réalisée par JA. Meyerhardt et son équipe[68] dans un grand essai randomisé incluant 3438 hommes et femmes avec un cancer du colon à haut risque, traités par du 5-fluorouracile et de l'acide folinique selon leur poids réel. Avec un suivi médian de 9,4 années, les auteurs ont examiné l'influence de l'IMC sur la récidive, la survie globale, et la toxicité liée au traitement. En comparaison avec les femmes de poids normal, les femmes obèses avec un cancer du côlon ont une mortalité globale plus importante (rapport de risque [RR] de 1.34;) et une augmentation non significative du risque de récidive (RR = 1,24, IC à 95%, 0,98 -1,59).

Parmi tous les participants de l'étude, les patients obèses ont significativement un plus faible taux de leucopénie de grade 3-4 et une moindre toxicité de grade>3 par rapport aux patients de poids normal. Il est ainsi montré que l'obésité n'est pas été associée à une augmentation de la toxicité liée à la chimiothérapie en ce qui concerne le 5-fluorouracile.

La conclusion de JA. Meyerhardt et son équipe est en accord avec celle de P. Poikonen[61] et ses collaborateurs lors de leur étude sur des femmes atteintes d'un cancer du sein qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante CMF. Les patientes dont l'IMC est élevé (même les patientes qui ont reçu des doses en fonction de leur poids corporel) avait des valeurs de nadir plus élevées par rapport à aux autres femmes de poids normal, confirmant que les patientes obèses peuvent supporter des doses de chimiothérapie ajustées au poids réel.

JA. Meyerhardt, JE. Tepper et leurs collaborateurs[69] étudient la relation entre l'indice de masse corporelle (IMC) et le taux de chirurgie de préservation du sphincter, la survie globale, la récidive, et la toxicité liée au traitement chez les patients atteints de cancer du rectum de stade II et III. Ils évaluent une cohorte de 1688 patients recevant du 5-fluorouracile et de la radiothérapie. Ils montrent ainsi que les hommes obèses sont plus susceptibles de subir une résection abdomino-périnéale (RR=1,77; IC à 95%, 1,27 à 2,46) et d'avoir une récidive locale (RR=1.61; IC à 95%, 1,00 à 2,59) que les patients de poids normal. En revanche, l'obésité n'est pas prédictive de récidive du cancer chez les femmes. De plus, l'IMC n'a pas été prédictif de mortalité chez l'ensemble des hommes et des femmes.
Parmi tous les participants de l'étude, les patients obèses ont un risque significativement moins important de présenter une leucopénie, une neutropénie, ou une toxicité digestive de grade 3 ou 4 par rapport à des individus de poids normal *(Tableau VI)*. Ainsi, les patients en surcharge présentent moins de toxicité associée à la chimio-radiothérapie adjuvante, ce qui suggère que la posologie en 5-fluorouracile ajustée au poids réel chez les patients obèses est justifiée.

Gemcitabine

Anticancéreux, appartenant à la série des antipyrimidiques, la gemcitabine est un antimétabolite, analogue de la désoxycytidine, antagoniste des bases azotées pyrimidiques qui inhibe la synthèse de l’ADN. Elle s’administre par voie veineuse stricte, en perfusion brève de

moins de 30 minutes. Le Gemzar® est efficace pour le traitement des cancers des bronches non à petites cellules, de l'adénocarcinome du pancréas, mais aussi des cancers du sein, de l'ovaire et de la vessie.

Par analyse rétrospective de 199 patients (83 hommes et 116 femmes), traités pour divers cancers de 1996 à 2007et recevant de la gemcitabine en monothérapie (91 patients) ou en association (105 patients), dont les doses sont ajustées au poids réel, T. Armaghany et ses collaborateurs[70] ont étudié le rôle de l'obésité sur la toxicité de la chimiothérapie. Aucune relation statistiquement significative n'a été observée entre la dose et la toxicité de la gemcitabine ($p = 0,32$). Ils montrent que l'augmentation de l'IMC n'est pas associée à une augmentation de la toxicité ($p = 0,96$). Les hommes ont eu beaucoup moins de toxicité ($p = 0,033$) que les femmes. Cette étude permet de démontrer qu'une «dose pleine» de gemcitabine peut être supportée par les patients obèses.

Ifosfamide

L'ifosfamide est un agent alkylant bifonctionnel, qui provoque la formation de liaisons covalentes entre les bases guanine des chaînes d'ADN, ce qui inhibe la synthèse d'ADN. Il est prescrit dans des protocoles variés de polychimiothérapie pour le traitement des sarcomes des parties molles, des tumeurs des parties molles et des os de l'enfant, des cancers bronchiques, des tumeurs à cellules germinales du testicule, des cancers de l'ovaire et de l'utérus, des lymphomes récidivants ou agressifs. L'Holoxan® s'administre par voie veineuse, en perfusion de quelques heures à quelques jours et, pour des perfusions continues à fortes doses, avec hydratation et Mesna®.

La pharmacocinétique de l'ifosfamide a été comparée par MJ. Lind et son équipe[71] chez 16 patients atteints d'un cancer bronchique. 25% de ces patients étaient obèses . La demi-vie a été retrouvée plus élevée chez les obèses que dans le groupe témoin (6,36 h versuss 4,95 h, $p<0.05$). Cette prolongation de la demi-vie d'élimination est due à une augmentation du volume de distribution dans le groupe d'obèses (42,81L versuss 33,70L, $p<0,05$). Aucune différence significative entre la clairance plasmatique totale du groupe d'obèses et celle du groupe de poids normal n'a été observée. Mais le volume de distribution et la demi-vie sont significativement augmentés, donc les risques de toxicité peuvent être accrus.

Irinotecan

L’iritonécan est un dérivé semi-synthétique de la camptothécine. C’est un inhibiteur de la topoisomérase 1 stabilisant les complexes clivables ADN-topoisomérase 1 provoquant ainsi des couples monobrins de l’ADN. Ces cassures perturbent les phénomènes de réplication de l’ADN, ce qui entraîne la mort cellulaire. Le Campto® est indiqué dans les cancers colorectaux et est également utilisé dans certaines tumeurs du cerveau.

Dans l'étude de A. Sparrebooms et ses collaborateurs[53], 167 patients ont reçu de l'irinotécan en monothérapie ou en combinaison avec le cisplatine. Le produit a été administré en perfusion de 90 minutes de 175 et 350 mg/m².

Les résultats obtenus sont reportés dans *Tableau III* et *Tableau IV.*

Il n'a pas été observé une augmentation significative de la clairance absolue chez les patients obèses (p=0.17), ni de modifications pharmacocinétiques par rapport aux données obtenues chez les patients de poids normal. D'après l'étude, d'un point de vue cinétique, l'utilisation du poids réel dans les formules de calcul de dose est la plus appropriée (ratio=1,00)

Une étude a été réalisée par T. Miya et son équipe[72] pour décrire la relation entre la pharmacocinétique de l'irinotécan (CPT-11), de son métabolite actif SN-38,et les valeurs cliniques dont l'influence du poids relatif (IMC et SC). 36 patients ont reçu 100 mg/m² de CPT-11 par voie intraveineuse pendant 90 min. L'aire sous la courbe du CPT-11 était significativement corrélée avec le sexe, l'âge et la clairance de la créatinine. La concentration plasmatique maximale de CPT-11 était significativement corrélée avec le sexe, l'IMC élevé et l'âge. Par contre, le volume de distribution à l'équilibre de CPT-11 était en corrélation inverse avec l'IMC (ce qui n'est pas fréquent). Il n'y avait pas de relation apparente entre ces variables et les toxicités hématologiques ou non hématologiques. Une analyse de régression multiple a révélé que l'indice de masse corporelle, l'âge et le sexe sont des facteurs prédictifs indépendants des comportements pharmacologiques du CPT-11. La méthode de dose fondée uniquement sur la surface corporelle n'est pas suffisante pour réduire la variabilité interindividuelle de l'irinotécan.

De même, RHJ. Mathijssen et ses collaborateurs[73] ont évalué les relations entre des variables cliniques et le métabolisme et la clairance de l'irinotecan (CPT-11) chez 82 patients cancéreux recevant de 175 à 350 mg/m² de Campto®, afin de fournir des recommandations de posologie

pour ce médicament anticancéreux. La clairance moyenne du CPT-11 obtenue est de 33.6±10.8 L/h, avec une variabilité interindividuelle (IIV) de 32,1%. Lorsque la clairance est ajustée à la surface corporelle, l'IIV est similaire (34,0%). En outre, dans une analyse de régression linéaire multiple, aucune des mesures étudiées (la surface corporelle, la masse maigre, le poids idéal adapté, et l'indice de masse corporelle) n'est une covariable significative ($p > 0,13$; $r^2 < .014$) dans la population étudiée. La surface corporelle n'est donc pas un facteur prédictif de la pharmacocinétique du CPT-11 ou du SN-38 et ne contribue pas à réduire la variabilité cinétique interindividuelle. Comme la clairance du CPT-11 et la pharmacocinétique du SN-38 sont en corrélation avec la toxicité, l'ajustement de la dose pour les cycles suivants basé sur la toxicité induite par le médicament est clairement recommandé par les auteurs.

Methotrexate

Dans la cellule, le méthotrexate inhibe la dihydrofolate réductase, ce qui provoque un déficit en thymine, et arrête la synthèse de l'ADN au cours de la phase S du cycle cellulaire. Il peut être administré par toutes les voies: par voie orale, en injection sous cutanée, intraveineuse, intramusculaire, intra-artérielle et intrathécale.

Le méthotrexate agit surtout sur les tumeurs malignes du placenta, les leucémies aiguës et les lymphomes, les sarcomes de l'adulte et de l'enfant. Son activité est plus limitée dans les adénocarcinomes du sein et des voies digestives, les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures et les carcinomes urothéliaux.

L'étude de P. Poikonen et al.[61] sur 340 patientes, dont l'IMC varie entre 17,5 et 42,6 kg/m², atteintes d'un cancer du sein et recevant six cycles d'un traitement adjuvant de chimiothérapie CMF, montre que les patientes dont l'IMC est élevé ont tendance à avoir un nadir moins profond, donc une leucopénie moindre que les patientes non obèses. De plus, une diminution des doses chez les patientes obèses est déconseillée dans le protocole CMF car le taux de réponse sera plus faible (11% versus 30%) et la survie médiane est significativement plus courte (12,8 versus 15,6 mois) comparées aux patientes ayant reçu une «pleine» dose. Cette étude confirme que les patientes obèses peuvent supporter des doses de méthotrexate ajustées au poids réel.

Mitoxantrone

Immunosuppressive, la mitoxantrone est un médicament anticancéreux, produit par synthèse, qui inhibe la formation d'ADN et d'ARN en s'intercalant entre les bases azotées de l'ADN et en agissant sur la topo-isomérase II. Elle est indiquée dans la leucémie aigüe myéloïde, les lymphomes non hodgkiniens, et le cancer du sein métastastique, ainsi que dans les formes agressives de sclérose en plaque et dans le traitement palliatif du cancer avancé de la prostate hormonorésistant, en association avec de faibles doses de corticostéroïdes par voie orale.

Aucune étude chez les patients en surcharge pondérale n'a été retrouvée.

Oxaliplatine

Agent alkylant dérivé du platine, inhibant la réplication de l'ADN par formation de ponts inter- et intra-caténaires, l'oxaliplatine est indiquée dans les cancers colorectaux. Il entraîne souvent des neuropathies périphériques.

Aucune étude chez les patients en surcharge pondérale n'a été retrouvée.

Paclitaxel

Le paclitaxel agit sur la réplication des cellules en se fixant sur les microtubules du fuseau mitotique qu'il stabilise, empêchant ainsi leur réorganisation nécessaire au déroulement de l'interphase et de la mitose: il inhibe donc la reproduction cellulaire. Il est utilisé, souvent en association, dans le traitement des cancers du sein, de l'ovaire et de certains cancers du poumon.

Dans l'étude de A. Sparrebooms et ses collaborateurs[53], 80 patients ont reçu du paclitaxel en monothérapie ou en combinaison avec le carboplatine. Le produit a été administré en perfusion de 1, 3 ou 24 heures pour des doses variant de 50 à 225 mg/m².
Les résultats obtenus sont reportés dans *Tableau III* et *Tableau IV.*
Il a été observé uniquement une augmentation significative de la clairance chez les patients obèses ($p<0.023$), aucune autre modification pharmacocinétique. Toutefois, il a été signalé que le phénotype de certaines isoformes de l'activité de la cytochrome P450 pourrait être

élevée chez le patient obèse [74]. Il est donc possible que l'impact de l'obésité sur la clairance hépatique du paclitaxel provienne de changements dans l'activité (activité accrue) d'un ou de plusieurs cytochrome P450 chez les patients obèses [41]. On observe que le paclitaxel a un devenir pharmacocinétique chez l'obèse différent de celui du docétaxel alors que ce sont tous deux des taxanes. Cette différence pourrait être liée, en partie, au fait que, pour le docétaxel, le volume de distribution et la demi-vie sont significativement augmentés chez les obèses. D'après l'étude, d'un point de vue cinétique, l'utilisation du poids réel dans les formules de calcul de dose est la plus appropriée (ratio=0,96)

Divers protocoles de chimiothérapie recommandant le plafonnement de la dose de paclitaxel à 2m², alors que d'autres recommandent d'adapter la dose de paclitaxel au poids corporel réel (ABW), RK. Hanna, A. Shafer et L. Van Le[75] ont voulu savoir si cette différence de dosage pouvait affecter les résultats cliniques, ils ont donc effectué une revue rétrospective de patientes atteintes de cancer de l'endomètre ayant reçu du paclitaxel et du carboplatine en adjuvant. Ils ont comparé les patientes qui ont reçu des doses de paclitaxel selon ABW avec celles dont la dose a été plafonnée à 2m² afin de déterminer si les différences dans le dosage affectent la survie sans progression (PFS). 70 femmes ont été traités en fonction de leur ABW (<2m²) et 39 patientes obèses ont reçu une dose de paclitaxel plafonnée à 2m². 95% de toutes les patientes ont reçu une cure complète de chimiothérapie. La PFS pour les deux groupes a été de 21,4±2,2 et 23,2±2,2mois, sans aucune différence significative (p=0,62). Lors de l'évaluation des patientes avec une histologie endométriale seulement, aucune différence entre les patientes recevant des doses en fonction de l'ABW, et celles dont les doses ont été plafonnées à 2m² n'a été observée (25 patients contre 19 patients, PFS 19,3±3,7 et 27,0±3,7mois respectivement, p=0,16). Toutefois, pour les patientes avec une atteinte plus profonde, la PFS était significativement plus élevée chez les patientes traitées selon leur ABW par rapport aux patientes plafonnées à 2m² (45 patients contre 20 patients, PFS 30,2±3,2 et 19,6±3,5 mois, respectivement, p=0,05). Cette différence pourrait refléter une sensibilité accrue des cancers de la séreuse à la chimiothérapie ou à d'autres variables biologiques inconnues. Ainsi, le plafonnement de dose en paclitaxel chez les patientes atteintes de cancers de l'endomètre pourrait affecter leur PFS.

De même, J. Schwartz, B. Toste, et DS. Dizon[76] ont voulu comparer la toxicité entre une dose non plafonnée ajustée au poids réel et une dose plafonnée à 2m² chez des femmes obèses,

dont la surface corporelle est supérieure à 2, atteintes d'un cancer gynécologique recevant paclitaxel+carboplatine. 50 patientes ont reçu des doses de paclitaxel ajustées à leur poids réel et 9 ont reçu des doses plafonnées. Globalement, les femmes des deux groupes ont présenté plus de toxicité de grade I ou II que de grade III ou IV; les neuropathies et la myélosuppression ont été les toxicités les plus communes et ont conduit à une réduction de doses dans les deux groupes. Il n'y a pas eu de différence significative en ce qui concerne les toxicités entre les deux groupes, ni en ce qui concerne les retards, les réductions ou suppressions de doses.
Cette évaluation montre que, en adjuvant, les doses de paclitaxel ajustées au poids réel ne semblent pas entraîner un excès de toxicité dans cette population obèse.

Les différentes données montrent que, a priori, une réduction de la dose ou un plafonnement de dose chez les patients obèses ne sont pas nécessaires et donc ne sont pas recommandés.

Pemetrexed

Analogue de l’acide folique, inhibiteur de la thymidilate-synthétase (inhibition de la synthèse des bases pyrimidiques), ainsi que d’enzymes de la synthèse des bases puriques., le pemetrexed est un anticancéreux indiqué dans le mésothéliome en association avec le cisplatine, et dans le cancer bronchique non à petites cellules.

Aucune étude chez les patients en surcharge pondérale n'a été retrouvée.

Raltitrexed

Le raltitrexed est un analogue de l'acide folique appartenant à la famille des antimétabolites, doté d'une puissante activité inhibitrice à l'égard de la thymidilate-synthase (TS). Contrairement à l'activité indirecte du 5FU et du méthotrexate, il agit par inhibition directe et spécifique de la TS ce qui entraîne une fragmentation de l'ADN et la mort cellulaire. Le Tomudex® est indiqué dans le traitement de la progression métastatique des cancers colorectaux.

Aucune étude chez les patients en surcharge pondérale n'a été retrouvée.

Topotecan

Le topotécan est un agent antinéoplasique inhibiteur de la topo-isomérase. Il est indiqué dans le traitement du carcinome métastatique de l'ovaire après échec d'une ou de plusieurs lignes de chimiothérapie.

Dans l'étude de A. Sparrebooms et ses collaborateurs[53], 190 patients ont reçu du topotécan en monothérapie ou en combinaison avec le cisplatine. Le produit a été administré en perfusion de 30 minutes pour des doses variant de 0,15 à 2,70 mg/m² suivant le schéma d'administration. Les résultats obtenus sont reportés dans *Tableau III* et *Tableau IV.*

Il n'a pas été observé une augmentation significative de la clairance absolue chez les patients obèses (p=0.50), ni de modifications pharmacocinétiques par rapport aux données obtenues chez les patients de poids normal.

Vinblastine

Alcaloïde anticancéreux isolé de la pervenche Vinca rosea (vinca-alcaloïde), la vinblastine est un poison du fuseau mitotique: elle se fixe sur les sous-unités B des microtubules constituant le fuseau et bloque la division cellulaire en métaphase. Le Velbé® est prescrit dans le traitement des tumeurs à cellules germinales du testicule, la maladie de Hodgkin et les lymphomes, les cancers de la vessie, du sein, du rein et de l’ovaire, le mésothéliome.

Aucune étude chez les patients en surcharge pondérale n'a été retrouvée.

Vindésine

Analogue d'hémisynthèse de la vinblastine, la vindésine est aussi un poison du fuseau mitotique qui se fixe sur les microtubules constituant le fuseau et bloque la division cellulaire en métaphase. L'Eldisine® est utilisée (seule ou en association) dans les cancers broncho-pulmonaires, les leucémies aiguës lymphoblastiques et les lymphomes réfractaires à la chimiothérapie, mais également dans les cancers du sein, de l'oesophage, des voies aérodigestives supérieures.

Aucune étude chez les patients en surcharge pondérale n'a été retrouvée.

Vinorelbine

La vinorelbine est aussi un vinca-alcaloïde qui empêche la polymérisation de la tubuline, bloquant la division cellulaire par altération du fuseau mitotique et provoquant l'apoptose de la cellule.

Ses deux principales indications sont le cancer des bronches non à petites cellules et le cancer du sein.

Aucune étude chez les patients en surcharge pondérale n'a été retrouvée.

Capecitabine

La capécitabine est un carbamate de la fluoropyrimidine non cytotoxique et se comporte comme un précurseur administré par voie orale de la fraction cytotoxique, le 5-fluoro-uracile (5-FU): elle inhibe donc la thymidilate-synthétase entraînant une inhibition de la synthèse d'ADN. Le Xeloda® est indiqué dans les traitements suivants: en première ligne du cancer colorectal métastatique, du cancer du sein avancé ou métastatique, seul ou associé au docetaxel, après l'échec d'une première ligne de chimiothérapie spécifique.

Aucune étude chez les patients en surcharge pondérale n'a été retrouvée.

Temozolomide

Le témozolomide est un médicament anticancéreux de synthèse de la famille des alkylants triazènes. Ce médicament est utilisé par voie orale. Les principales indications du Témodal® concernent les tumeurs cérébrales en association avec la chirurgie et la radiothérapie qui sont les traitements standards. Le témozolomide est utilisé soit en association lors du traitement initial, soit lors du traitement des rechutes.

SD. Baker, J. Verweij et leur équipe[77] ont constaté que la clairance du témozolomide est fortement corrélée à la surface corporelle ($R=0,88$, $p<.001$) et est associée à 35% de variation de la clairance de témozolomide chez les patients.

Aucune étude de toxicité chez les patients en surcharge pondérale n'a été retrouvée.

Bevacizumab

L’Avastin® est un anticorps qui inhibe le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF), une protéine jouant un rôle important dans l’angiogenèse et la maintenance des vaisseaux sanguins existants tout au long du cycle de vie de la tumeur. Il est utilisé, en association avec la chimiothérapie, dans les cancers colorectaux métastatiques, les cancers du sein, les cancers bronchiques non à petites cellules.

La prescription du bevacizumab ne se fait pas en fonction de la surface corporelle mais directement en fonction du poids. Comment le prescrire chez la personne obèse? Aucune étude chez les patients en surcharge pondérale n'a été retrouvée.

Cetuximab

Le Cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique humain murin qui se lie spécifiquement au domaine extra-cellulaire du récepteur de l’EGF (Epithelial Growth Factor) inhibant de façon compétitive la fixation de l’EGF ou d’un autre ligand sur son récepteur. Il est utilisé, en association avec la chimiothérapie et la radiothérapie, dans les cancers des voies aérodigestives et dans les cancers colorectaux métastatiques.

Aucune étude chez les patients en surcharge pondérale n'a été retrouvée.

Panitumumab

Le panitumumab est un anticorps monoclonal recombinant entièrement humain se liant avec une grande affinité et spécificité à l'EGFR humain. Sa fixation a pour effet l'inhibition de l'autophosphorylation du récepteur induite par tous les ligands connus de l'EGFR, l'internalisation du récepteur, l'inhibition du développement cellulaire, l'induction d'une apoptose et la diminution de la production d'interleukine et du facteur de croissance endothélial vasculaire. Le Vectibix® est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR et présentant le gène KRAS non muté (type sauvage), après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan

La prescription du panitumumab ne se fait pas en fonction de la surface corporelle mais directement en fonction du poids. Comment le prescrire chez la personne obèse? Aucune étude chez les patients en surcharge pondérale n'a été retrouvée.

Trastuzumab

L'Herceptin® est utilisé dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain). Il est également indiqué dans le traitement du cancer du sein avec surexpression HER2 après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée).

La prescription du trastuzumab, comme celle du bevacizumab, ne se fait pas en fonction de la surface corporelle mais directement en fonction du poids. Comment le prescrire chez la personne obèse? Aucune étude chez les patients en surcharge pondérale n'a été retrouvée.

Discussion: quelles sont les recommandations qui peuvent être données au sujet du calcul de la dose chez les obèses?

Les oncologues ont tendance à diminuer les doses de manière empirique ou à limiter à $2m^2$ de peur d'un surdosage, d'une augmentation de la toxicité. Or, de nombreuses études ne sont pas en faveur d'une diminution de dose, ni d'un plafonnement ou d'un ajustement à un poids idéal (donc une réduction). Au contraire, une réduction de dose pourrait, selon les études citées, compromettre l'efficacité, la survie et accroître le risque de récidive. De plus, pour la majorité des molécules présentées ci-dessus, il n'a pas été constaté de lien entre une toxicité accrue et une augmentation de l'IMC. Il a été démontré plutôt un profil de toxicité de sécurité si les patients obèses sont traités avec des doses de chimiothérapie ajustée à leur poids réel avec, paradoxalement, souvent une diminution de la toxicité hématologique de haut grade.

Il est important de rappeler que ces différents résultats sont fondés sur les moyennes d'une population et peuvent être considérés uniquement comme des recommandations d'ordre général. En résumé, un patient avec un IMC élevé a besoin d'une plus grande dose, et un

patient obèse doit avoir sa dose de cytotoxique ajustée au poids réel. Mais ces recommandations peuvent changer quand il s'agit d'un individu. D'autres facteurs doivent être pris en considération (polymorphisme génétique, état de la fonction rénale et de la fonction hépatique, …): l'obésité ne doit pas être le facteur dominant dans le calcul de la dose.

Sur la base de l'état actuel des connaissances publiées, les données à ce jour suggèrent que la dose ajustée au poids réel pour le dosage de la chimiothérapie est associée à la sécurité et l'amélioration des résultats, mais les études de confirmation sont nécessaires pour mettre en œuvre avec succès actuel ce changement dans la pratique clinique en oncologie.

En attendant, ces informations peuvent être utilisées pour parvenir à un consensus basé sur les données et l'expérience clinique; à savoir que la surface corporelle ne devrait pas être limitée à une valeur arbitraire, et que la dose ajustée au poids réel peut être utilisée pour une grande majorité des molécules anticancéreuse.

Toutefois, les études sont encore trop rares. En effet, plusieurs molécules très utilisées comme l'oxaliplatine, les anticorps monoclonaux, le docétaxel, l'étoposide, ... n'ont aucune ou très peu de données pharmacocinétiques et/ou de toxicité chez le patient obèse. Donc les médecins sont démunis d'outils et de référence pour prescrire ces agents anticancéreux chez leurs patients en surcharge pondérale. Ils vont alors avoir recours soit à l'empirisme en continuant de limiter les doses à une surface corporelle arbitraire, soit à l'extrapolation en se basant sur les données d'une autre molécule de même famille? L'exemple du docétaxel et du paclitaxel démontre que les données pharmacocinétiques d'une molécule ne sont pas forcément extrapolables aux autres produits de la même famille. Chaque molécule a sa propre nature, ses propres propriétés pharmacocinétiques et ses propres effets indésirables.

De plus, on peut remarquer que la plupart des études présentées se limitent à la toxicité hématologique donc à une partie des effets secondaires immédiats et aux paramètres pharmacocinétiques: il existe donc un manque de recul sur les toxicités propres au produit, la toxicité à long terme ou la survie globale et le risque de rechutes.

Des études de confirmation ou d'infirmation sont donc nécessaires avant de faire de cette pratique un consensus.

Conclusion

L'obésité est une épidémie qui frappe tous les continents. Cette maladie n'est pas totalement bien connue, et traiter un patient obèse est un challenge pour les médecins car cette population est peu représentée dans les essais cliniques et il existe trop peu d'études, aussi bien sur le devenir du médicament chez le patient obèse que sur des recommandations de calcul de dose. Cependant, la population américaine étant en grande proportion obèse, les données pharmacocinétiques et toxicologiques chez cette population devraient être de plus en plus importantes au cours des années à venir.

L'obésité ne semble pas affecter la pharmacocinétique de certains médicaments, tout comme elle influe sur le métabolisme d'autres médicaments et sur leur élimination. D'autres études pharmacocinétiques sont nécessaires pour déterminer l'avenir de certains anticancéreux chez le patient obèse.

Cette étude permet de clarifier ce qui est connu au sujet de la pharmacocinétique et de la posologie de médicaments d'oncologie pour les patients obèses, mais met également en lumière des domaines importants qui ont besoin d'un complément d'enquête. Elle montre, pour certains cytotoxiques, que l'ajustement au poids réel serait actuellement la plus précise et sûre façon de calculer les doses de médicaments anticancéreux pour les patients obèse, bien que certaines contredisent même cette pratique (pour le carboplatine, par exemple). Toutefois, encore de nombreuses molécules ne font pas l'objet d'études pharmacocinétiques et/ou toxicologiques chez la population obèse. Donc il est impossible de généraliser cette pratique en oncologie par manque d'études et de données.

De nouveaux anticancéreux voient le jour, certains sont à doses fixes (comme le Torisel®), d'autres non (comme le Yondelis®) mais les études sur les obèses ne semblent pas être réalisées. Le problème de la prescription de ces produits chez les patients obèses va également se poser, et il va être majeur puisque l'obésité est en pleine croissance mondiale.

De nouvelles recherches sur les variations interindividuelles dans le métabolisme des médicaments anticancéreux sera une autre étape vers l'objectif ultime de la thérapie individualisée.

Nom et Prénom: **DUBOST Émilie**

ADAPTATION DES POSOLOGIES D'ANTICANCÉREUX EN FONCTION DE LA SURFACE CORPORELLE CHEZ LES PATIENTS EN SURCHARGE PONDÉRALE ATTEINTS DE TUMEURS SOLIDES : REVUE DE LA LITTÉRATURE

Rennes, le 18108109

Le Président de thèse:

Le directeur de thèse:

A. GROZIEUX de LAGUERENNE
Pharmacien Assistant
N° 131500

CENTRE HOSPITALIER RÉGIONAL TOURS PHARMACIE

- 1 SEP. 2009

VU et Permis d'imprimer

Le Président de l'Université de Rennes1

G. CATHELINEAU

ILLUSTRATIONS & TABLEAUX

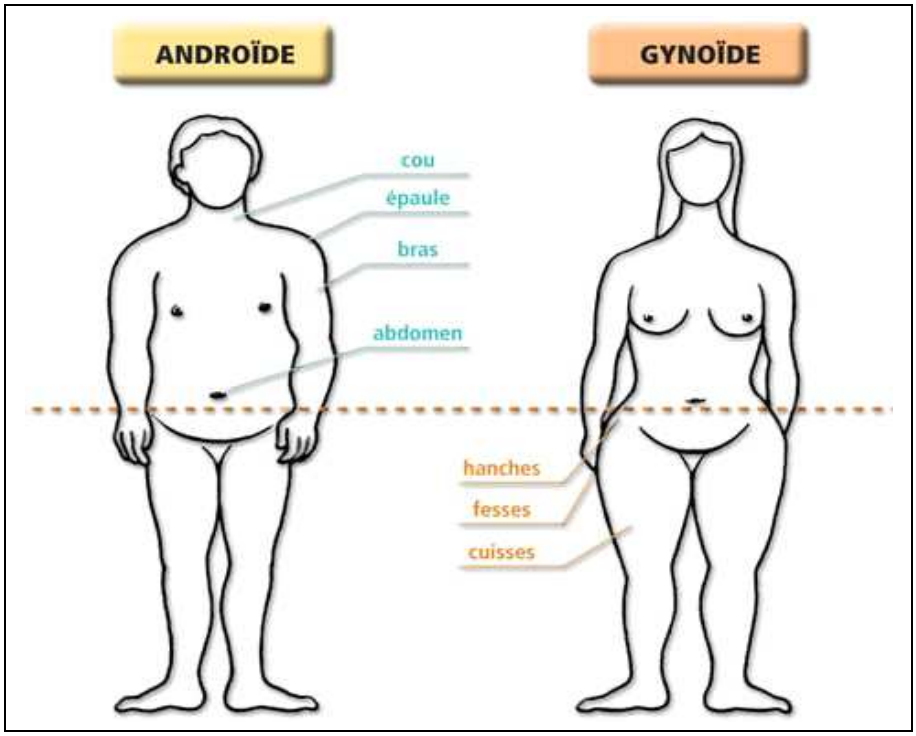


Illustration 1: Obésité androïde et obésité gynoïde
(d'après L'Obésité, www.**ccr**.fr/fr/pdf/**livret**obesite.pdf , site visité le 09 février 2009)

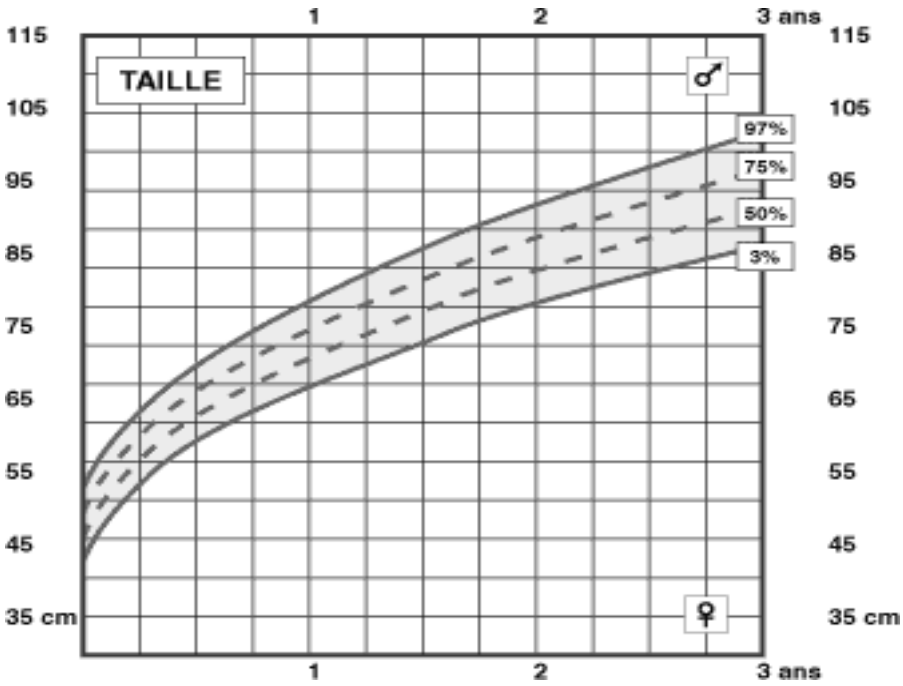


Illustration 2: Courbes de croissance de la taille chez l'enfant

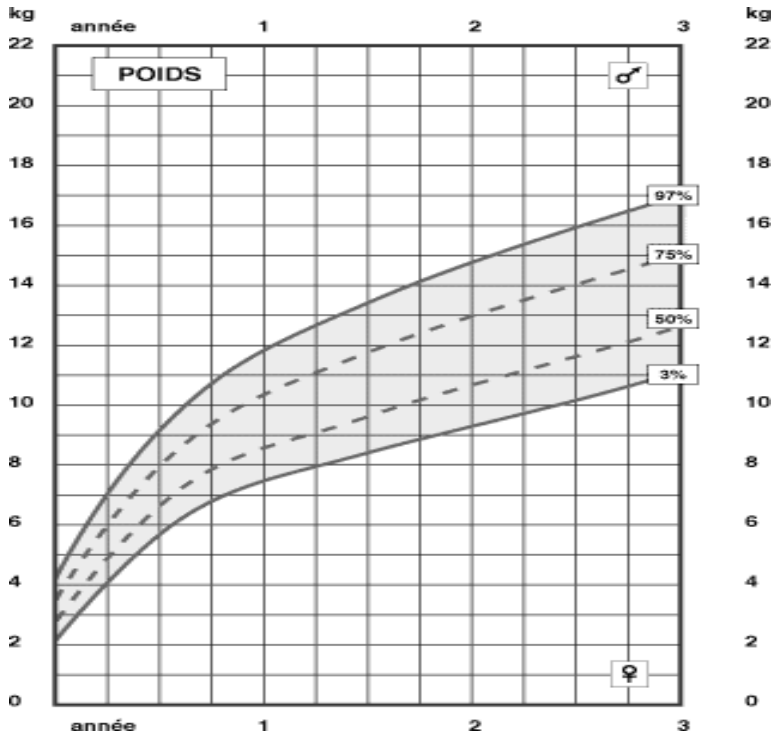


Illustration 3: Courbes de croissance du poids chez l'enfant

Pays l'UE	année de l'enquête	Hommes (en %)			Femmes (en %)		
		Surpoids	obésité	total	surpoids	obésité	total
Royaume-Uni	2006	44,7	24,9	69,5	32,9	25,2	58,0
Allemagne	2003	45,5	20,5	66,0	29,5	21,1	50,6
France	2006	41,0	16,1	57,1	23,8	17,6	41,4
Espagne	2003	46,7	13,9	60,6	30,6	15,1	45,7
Pays-Bas	1998-2002	43,5	10,4	53,9	28,5	10,1	38,6
Italie	2005	42,5	10,5	53,0	26,1	9,1	35,2
Grèce	2003	41,2	26,0	67,1	29,9	18,2	48,1
Malte	2003	46,5	22,9	69,4	34,3	16,9	51,2
Ensemble des 27	-	42,8	16,2	59,0	29,5	18,1	47,5

Tableau I: Prévalence de la surcharge pondérale, du surpoids et de l'obésité chez les adultes dans l'Union européenne *Source: IOTF* ***** *indice de masse corporel (IMC) compris entre 25 et 29,9* ****** *indice de masse corporel (IMC) supérieur à 30*

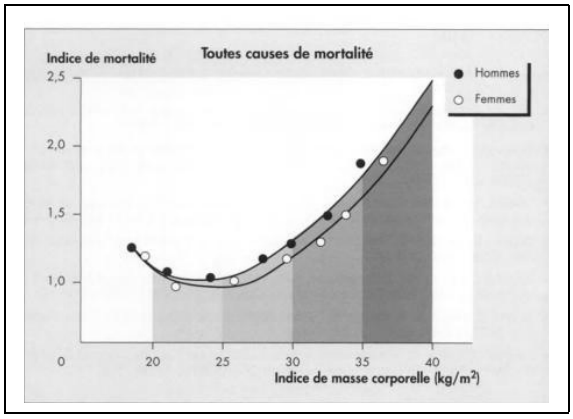
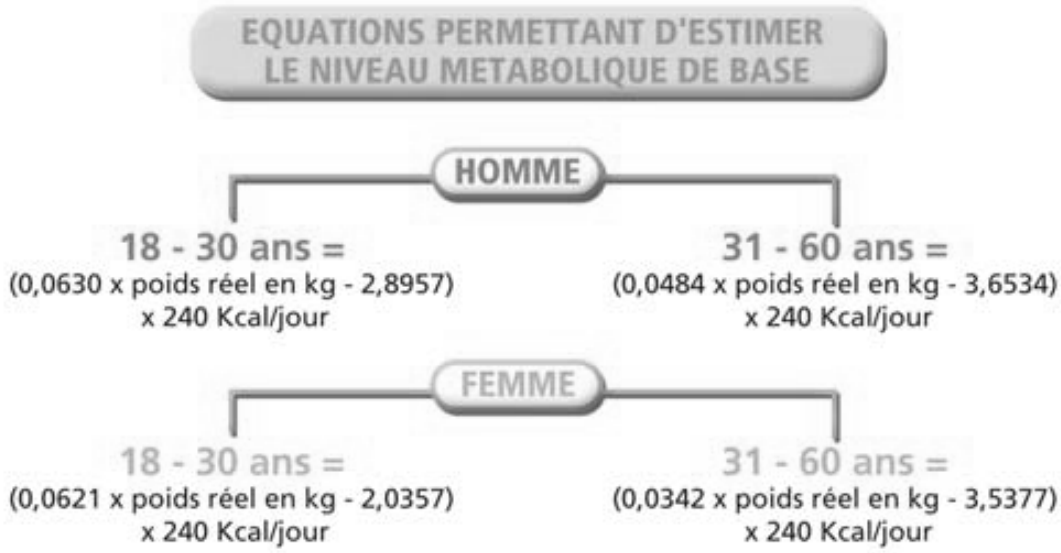


Illustration 4: Relation entre l'indice de masse corporelle et le risque de mortalité toutes causes

(d'après Complications de l'obésité, Poids et obésité publié par John Libbey Eurotext, 2002: 17-18)



EQUATIONS DES BESOINS ENERGETIQUES TOTAUX

Dépense énergétique = niveau métabolique de base x facteur d'activité.

Niveau d'activité	Facteur d'activité
> **Faible** (sédentaire)	**1,3**
> **Intermédiaire** (activité physique intermittente)	**1,5**
> **Elevé** (activité physique régulière ou travail exigeant)	**1,7**

Illustration 5: Diagramme pour estimer le niveau métabolique de base
(d'après L'Obésité, www.**ccr**.fr/fr/pdf/**livret**obesite.pdf , site visité le 09 février 2009)

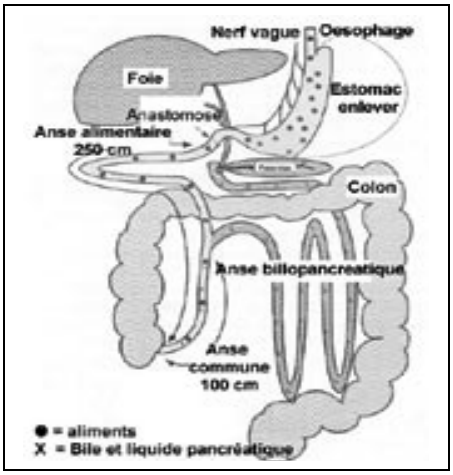


Illustration 6: La dérivation bilio-pancréatique
(d'après http://obesite.ulaval.ca/obesite/morbide/chirurgie_bariatrique.php, site visité le 9 février 2009)

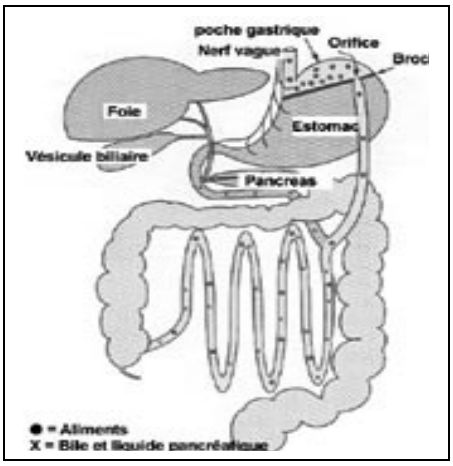


Illustration 7: Le bypass
(d'après http://obesite.ulaval.ca/obesite/morbide/chirurgie_bariatrique.php, site visité le 9 février 2009)

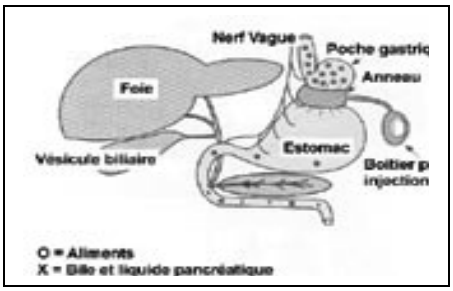


Illustration 8: L'anneau gastrique
(d'après http://obesite.ulaval.ca/obesite/morbide/chirurgie_bariatrique.php, site visité le 9 février 2009)

	Liaison aux protéines plasmatiques	Volume de distribution	$T_{1/2}$	Métabolisme	Élimination
Bléomycine	Aucune	17.5L/m²	2 à 5h	-	Rénale
Carboplatine	Faible (10 à 25%)	-	16 à 125h	-	Rénale
Cisplatine	Très forte (90%)	-	3 à 8j	-	Rénale
Cyclophosphamide	Très forte (90%)	60L	6 à 10h	Hépatique	Rénale
Dacarbazine	Faible (5 à 20%)	0.6L/kg	0.5 à 3h	Hépatique	Rénale
Docetaxel	Très forte (95%)	113L	13h	Hépatique	Biliaire
Doxorubicine	Forte (80%)	500 à 1000L/m²	36h	Hépatique	Biliaire
Epirubicine	Forte	1000L/m²	10 à 20h	Hépatique	Biliaire et rénale
Etoposide	Tres forte (95%)	10 L/m²	3 à 12h	-	Biliaire et rénale
5-fluorouracile	Faible (10%)	-	15 min à 1h	Hépatique	Biliofécale
Gemcitabine	Aucune	60L/m²	1 à 6h	Hépatique, rénale et autres tissus	Rénale
Ifosfamide	Aucune	49L	4 à 16h	Hépatique	Rénale
Irinotécan	Moyenne (40 à 65%)	-	12 à 15h	Hépatique	-
Methotrexate	Moyenne (50 à 60%)	50 à 90L	7 à 12h	Hépatique	Rénale
Mitoxantrone	Forte (80 à 85%)	-	40 à 80h	-	Biliaire
Oxaliplatine	Forte (80 à 85%)	-	40 à 250h	-	Rénale
Paclitaxel	Très forte (95 à 98%)	198 à 688 L/m²	19h	Hépatique	Biliaire
Pemetrexed	Forte (81%)	9L/m²	3.5h	Hépatique	Rénale
Raltitrexed	Très forte (93%)	548L	170 à 198h	-	Rénale
Topotecan	Faible (35%)	130L	1.9 à 3.8h	-	Rénale
Vinblastine	Très forte	-	15-35h	Hépatique	Biliofécale
Vindesine	-	-	15-35h	Hépatique	Biliaire
Vinorelbine	Faible (13%)	7.5 à 39.7L/kg	22 à 68h	Hépatique	Biliaire
Capecitabine	Moyenne (63%)	-	45 min à 4h	Hépatique et tissulaire tumoral	Rénale
Temozolomide	Faible (10 à 20%)	-	1.8h	-	Rénale
Bevacizumab	-	-	20j	protéolytique	-
Cetuximab	-	1.5 à 6.2 L/m²	70 à 100h	-	-
Panitumumab	-	-	3,6 à 10,9j	-	-
Trastuzumab	-	2.95L	25.5 à 32.8j	-	-

*Tableau II: Paramètres pharmacocinétiques des différents cytotoxiques pour une population «normale» (*d'après RCP des médicaments et Dossier du CNHIM Anticancéreux 2004)

Agent	Lean Patients			Obese Patients			
	Mean	95% CI*	No. of Patients	Mean	95% CI*	No. of Patients	P†
Carboplatin							
CL (L/h)	5.98	5.36 to 6.46	64	6.49	5.41 to 7.77	14	.37
CL (L/h/m^2)	3.49	3.20 to 3.80	64	3.20	2.67 to 3.83	14	.39
Vss (L)	15.5	14.6 to 16.5	64	17.5	14.9 to 20.6	14	.11
$T_{1/2}$ (h)	1.83	1.66 to 2.01	64	1.97	1.50 to 2.33	14	.34
Cisplatin							
CL (L/h)	53.3	51.7 to 54.9	165	60.0	53.9 to 66.7	23	**.0070**
CL (L/h/m^2)	30.2	29.4 to 31.0	165	28.3	26.0 to 30.9	23	.10
Vss (L)	50.2	49.5 to 51.9	165	58.9	53.3 to 65.2	23	**< .001**
$T_{1/2}$ (h)	0.653	0.638 to 0.669	165	0.682	0.645 to 0.720	23	.21
Docetaxel							
CL (L/h)	36.8	34.0 to 39.9	92	40.0	33.9 to 47.2	21	.37
CL (L/h/m^2)	21.2	19.7 to 22.9	92	19.4	16.7 to 22.4	21	.29
Vss (L)	531	458 to 616	92	978	630 to 1520	21	**.0014**
$T_{1/2}$ (h)	10.0	8.58 to 11.7	92	16.9	9.85 to 29.2	21	**.011**
Doxorubicin							
CL (L/h)	57.6	51.2 to 64.7	41	60.5	49.0 to 74.7	23	.65
CL (L/h/m^2)	34.1	30.4 to 39.4	41	29.5	24.0 to 36.3	23	.18
Vss (L)	14.0	11.3 to 17.3	41	14.5	10.6 to 19.8	23	.85
$T_{1/2}$ (h)	9.78	6.69 to 11.5	41	8.40	4.62 to 12.6	23	.85
Irinotecan							
CL (L/h)	28.7	26.4 to 31.1	102	32.5	28.2 to 37.3	25	.17
CL (L/h/m^2)	16.6	15.3 to 18.0	102	15.1	13.1 to 17.2	25	.27
Vss (L)	122	112 to 133	102	130	111 to 153	25	.50
$T_{1/2}$ (h)	19.6	17.2 to 22.1	102	17.8	14.2 to 22.0	25	.50
CL_{SN-38} (L/h)	317	284 to 354	102	392	273 to 533	25	.18
REC (%)	9.04	8.02 to 10.2	102	8.51	6.47 to 11.2	25	.66
REG	6.36	5.32 to 7.57	102	7.77	5.59 to 10.8	25	.29
Paclitaxel							
CL (L/h)	318	291 to 347	39	393	340 to 431	14	**.023**
CL (L/h/m^2)	191	177 to 207	39	200	179 to 223	14	.56
Vss (L)	4,295	3,297 to 5,595	39	6,298	4,526 to 8,762	14	.13
$T_{1/2}$ (h)	9.37	7.52 to 11.7	39	11.4	8.60 to 15.0	14	.35
Topotecan							
CL (L/h)	19.6	17.6 to 21.9	109	21.7	15.4 to 30.7	21	.50
CL (L/h/m^2)	12.4	11.1 to 13.7	109	11.3	8.05 to 15.9	21	.55
Vss (L)	30.0	26.2 to 34.3	109	28.6	16.3 to 50.3	21	.81
$T_{1/2}$ (h)	1.06	0.941 to 1.19	109	0.913	0.630 to 1.32	21	.36
Troxacitabine							
CL (L/h)	8.77	8.09 to 9.51	50	10.4	9.38 to 11.6	21	**.016**
CL (L/h/m^2)	5.00	4.66 to 5.37	50	4.70	4.29 to 5.17	21	.16
Vss (L)	115	104 to 127	50	124	107 to 143	21	.40
$T_{1/2}$ (h)	9.05	8.22 to 9.97	50	8.21	6.95 to 9.71	21	.28

NOTE. Boldfacing indicates statistical significance.
Abbreviations: CL, systemic clearance; Vss, volume of distribution at steady state; $T_{1/2}$, half-life of the terminal phase; REC, area under the curve ratio of SN-38 to irinotecan; REG, area under the curve ratio of SN-38 glucuronide to SN-38.
*Values represent the geometric mean for total drug, except carboplatin, cisplatin, and paclitaxel (unbound drug).
†*P* values are from a two-sided *t* test.

Tableau III: Paramètres pharmacocinétiques d'anticancéreux obtenus chez les patients de poids normal et chez les patients obèses (d'après Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese, J. Clin. Oncol 2007: 25 (30); 4707-4711)

Drug	All Patients			Men			Women		
	Ratio*	95% CI	P†	Ratio*	95% CI	P†	Ratio*	95% CI	P†
Carboplatin									
ABW	1.09	0.89 to 1.33	.39	1.05	0.82 to 1.36	.69	1.14	0.85 to 1.54	.37
PNWT	0.99	0.82 to 1.22	.98	0.98	0.76 to 1.26	.95	1.03	0.76 to 1.38	.87
LBM	0.97	0.71 to 1.07	.18	0.97	0.67 to 1.12	.28	0.88	0.65 to 1.18	.37
IBW	0.89	0.73 to 1.09	.25	0.88	0.68 to 1.14	.34	0.90	0.67 to 1.12	.49
AIBW	0.95	0.77 to 1.16	.58	0.93	0.72 to 1.20	.57	0.67	0.72 to 1.30	.82
Bénezét	0.99	0.82 to 1.22	.97	0.97	0.75 to 1.26	.83	1.03	0.77 to 1.38	.85
Capped 2 m²	1.03	0.77 to 1.38	.85	0.99	0.72 to 1.36	.93	1.27	0.83 to 2.56	.49
Flat dose	1.00	0.82 to 1.22	.99	0.92	0.71 to 1.19	.53	1.12	0.83 to 1.50	.46
Cisplatin									
ABW	1.02	0.94 to 1.10	.64	0.96	0.86 to 1.07	.44	1.08	0.97 to 1.21	.14
PNWT	0.94	0.87 to 1.02	.15	0.86	0.77 to 0.97	**.0095**	1.03	0.92 to 1.14	.61
LBM	0.83	0.77 to 0.90	**.000006**	0.81	0.73 to 0.90	**.0002**	0.85	0.76 to 0.95	**.0029**
IBW	0.84	0.78 to 0.91	**.00004**	0.80	0.72 to 0.89	**.0001**	0.89	0.80 to 0.99	**.026**
AIBW	0.90	0.83 to 0.97	**.0084**	0.85	0.76 to 0.95	**.0032**	0.95	0.85 to 1.06	.35
Bénezét	0.95	0.88 to 1.03	.20	0.89	0.80 to 1.00	**.040**	1.01	0.91 to 1.12	.84
Capped 2 m²	0.91	0.83 to 0.99	**.035**	0.89	0.79 to 0.99	**.034**	0.99	0.81 to 1.09	.44
Flat dose	0.92	0.85 to 1.00	.050	0.83	0.74 to 0.93	**.0008**	1.02	0.92 to 1.14	.69
Docetaxel									
ABW	1.33	1.10 to 1.62	**.0044**	1.29	0.98 to 1.68	.19	1.35	1.08 to 1.68	**.0093**
PNWT	1.23	1.01 to 1.50	**.037**	1.23	0.94 to 1.79	.29	1.23	0.99 to 1.54	.066
LBM	1.06	0.87 to 1.28	.59	1.09	0.74 to 1.59	.66	1.05	0.84 to 1.31	.70
IBW	1.10	0.90 to 1.33	.36	1.12	0.77 to 1.63	.56	1.09	0.87 to 1.36	.45
AIBW	1.17	0.96 to 1.42	.12	1.17	0.80 to 1.71	.20	1.17	0.94 to 1.46	.17
Bénezét	1.24	1.02 to 1.50	**.034**	1.21	0.83 to 1.77	.31	1.24	0.99 to 1.55	.057
Capped 2 m²	1.20	0.95 to 1.51	.13	1.17	0.80 to 1.70	.43	1.22	0.91 to 1.62	.18
Flat dose	1.22	1.00 to 1.49	**.045**	1.08	0.74 to 1.59	.67	1.27	1.02 to 1.59	**.037**
Doxorubicin									
ABW	1.25	0.99 to 1.58	.055	0.89	0.64 to 1.24	.49	1.45	1.12 to 1.89	**.0093**
PNWT	1.14	0.91 to 1.43	.26	0.84	0.61 to 1.17	.30	1.30	1.00 to 1.68	**.049**
LBM	0.98	0.78 to 1.23	.86	0.75	0.54 to 1.04	.081	1.10	0.85 to 1.43	.44
IBW	1.01	0.80 to 1.27	.94	0.76	0.55 to 1.06	.11	1.14	0.88 to 1.48	.32
AIBW	1.08	0.86 to 1.36	.49	0.80	0.58 to 1.11	.18	1.24	0.95 to 1.60	.11
Bénezét	1.15	0.92 to 1.45	.23	0.84	0.60 to 1.16	.28	1.32	1.02 to 1.71	**.034**
Capped 2 m²	1.17	0.90 to 1.53	.23	0.81	0.58 to 1.13	.20	1.63	1.17 to 2.25	**.0042**
Flat dose	1.16	0.92 to 1.46	.21	0.75	0.54 to 1.05	.091	1.40	1.09 to 1.79	**.010**
Irinotecan									
ABW	1.00	0.73 to 1.36	.99	0.99	0.65 to 1.50	.95	1.01	0.67 to 1.54	.95
PNWT	0.94	0.69 to 1.28	.69	0.94	0.62 to 1.43	.77	0.94	0.62 to 1.42	.76
LBM	0.81	0.60 to 1.11	.19	0.83	0.55 to 1.26	.38	0.79	0.52 to 1.21	.28
IBW	0.84	0.62 to 1.15	.27	0.85	0.56 to 1.29	.44	0.83	0.55 to 1.26	.39
AIBW	0.89	0.65 to 1.22	.47	0.89	0.59 to 1.36	.59	0.89	0.59 to 1.35	.59
Bénezét	0.94	0.69 to 1.28	.70	0.93	0.61 to 1.42	.74	0.95	0.63 to 1.44	.80
Capped 2 m²	0.92	0.66 to 1.28	.63	0.88	0.58 to 1.34	.56	0.99	0.59 to 1.63	.95
Flat dose	0.88	0.64 to 1.20	.42	0.82	0.54 to 1.25	.36	0.95	0.62 to 1.44	.80
Paclitaxel									
ABW	0.96	0.83 to 1.11	.56	0.98	0.74 to 1.31	.90	0.95	0.81 to 1.12	.55
PNWT	0.85	0.73 to 0.98	**.029**	0.92	0.69 to 1.23	.56	0.83	0.70 to 0.98	**.027**
LBM	0.71	0.62 to 0.83	**.00004**	0.83	0.62 to 1.11	.20	0.69	0.58 to 0.81	**.00003**
IBW	0.73	0.62 to 0.84	**.00009**	0.85	0.64 to 1.13	.26	0.69	0.59 to 0.82	**.00006**
AIBW	0.79	0.68 to 0.92	**.0027**	0.89	0.67 to 1.19	.42	0.77	0.65 to 0.91	**.0023**
Bénezét	0.85	0.74 to 0.99	**.034**	0.93	0.70 to 1.24	.61	0.83	0.71 to 0.98	**.030**
Capped 2 m²	0.94	0.75 to 1.18	.59	0.89	0.67 to 1.20	.44	1.02	0.72 to 1.45	.92
Flat dose	0.93	0.81 to 1.08	.34	0.83	0.62 to 1.11	.21	0.96	0.82 to 1.13	.63
Topotecan									
ABW	1.09	0.96 to 1.24	.20	1.09	0.89 to 1.34	.38	1.09	0.92 to 1.28	.32
PNWT	1.00	0.87 to 1.14	.95	1.02	0.84 to 1.25	.82	0.98	0.83 to 1.15	.80
LBM	0.86	0.76 to 0.99	**.029**	0.91	0.74 to 1.11	.35	0.84	0.71 to 0.99	**.034**
IBW	0.89	0.78 to 1.01	.069	0.93	0.76 to 1.13	.44	0.86	0.73 to 1.02	.077
AIBW	0.95	0.84 to 1.09	.47	0.98	0.80 to 1.19	.80	0.94	0.80 to 1.11	.45
Bénezét	1.02	0.89 to 1.16	.83	1.02	0.84 to 1.25	.83	1.01	0.86 to 1.19	.90
Capped 2 m²	1.08	0.92 to 1.27	.35	1.02	0.83 to 1.24	.87	1.19	0.92 to 1.53	.19

NOTE. ABW was replaced in the BSA formula with PNWT, LBM, IBW, AIBW, or the mean of IBW and ABW to calculate an alternative hypothetical start dose that was subsequently used to obtain the corresponding AUC using the formula AUC = dose (mg)/clearance (L/h). The results for dose capping at 2 m² only involved data from patients with a BSA > 2 m². The flat dose was calculated by multiplying the BSA to normalized recommended dose for each agent by the observed mean BSA in the study population. Boldfacing indicates statistical significance.

Abbreviations: ABW, actual body weight; PNWT, predicted normal weight; LBM, lean body mass; IBW, ideal body weight; AIBW, adjusted ideal body weight; Bénezét , the mean of ideal body weight and actual body weight; AUC, area under the curve.

*Values represent the geometric mean ratio for systemic exposure to parent drug (except for irinotecan, SN to 38) in obese patients and lean controls.

†*P* values are from a two to sided *t* test.

Tableau IV: Ratio entre les AUC observées et celles prédites de certains anticancéreux chez les patients obèses et chez les patients de poids normal (d'après Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese, J. Clin. Oncol 2007: 25 (30); 4707-4711)

	AUC, mean ± SD	MPE ± SE (%)	95% CI	RMSE (%)
BMI≥27 patients (n=19)				
Target AUC	5.2±1.2			
Actual AUC achieved with adjusted weight	5.7±1.7	7.7±4.6	−2.0 to 17.5	21.1
Estimated AUC if IBW is used	5.0±1.5	−4.3±4.5	−13.7 to 5.1	19.4
Estimated AUC if actual weight is used	6.7±2.1	24.0±5.3	12.9 to 35.2	32.9
Estimated AUC if Bénézet obese equation is used	7.2±2.4	30.0±5.9	17.7 to 42.4	39.1
BMI≥30 patients only (n=11 of 19)				
Target AUC	5.3±0.7			
Actual AUC achieved with adjusted weight	6.0±1.1	10.6±4.5	0.7 to 20.6	17.6
Estimated AUC if IBW is used	5.1±0.9	−4.9±4.2	−14.2 to 4.3	14.0
Estimated AUC if actual weight is used	7.3±1.6	31.0±5.6	18.5 to 43.4	35.6
Estimated AUC if Bénézet equation is used	7.5±1.9	31.9±7.8	14.5 to 49.2	40.3
BMI ≥ 27 to <30 patients only (n = 8 of 19)				
Target AUC	4.9±1.8			
Actual AUC achieved with adjusted weight	5.3±2.3	3.7±9.4	−18.4 to 25.9	25.1
Estimated AUC if IBW is used	4.9±2.2	−3.5±9.4	−25.6 to 18.7	25.0
Estimated AUC if actual weight is used	5.9±2.6	14.5±9.4	−7.7 to 36.8	28.8
Estimated AUC if Bénézet equation is used	6.7±3.0	27.5±9.5	5.0 to 50.0	37.3
Cachectic patients (n = 9)				
Target AUC	5.1±1.5			
Actual AUC achieved with 70.7 µM as default creatinine value	5.6±2.1	5.2±6.4	−9.6 to 19.9	18.8
Estimated AUC if actual creatinine	7.8±3.3	37.2±8.2	18.4 to 56.0	43.8
Estimated AUC if Chatelut equation with actual creatinine	10.4±5.1	63.4±10.4	39.5 to 87.2	69.8

MPE = mean prediction error; RMSE = root-mean_squared prediction error; ideal body weight= 50 kg + (number of cm over 152.5 cm in height x 0:91) for males et = 45,5kg + (number of cm over 152.5 cm in height x 0:91) for females; adjusted body weight (AdjBW)=Ideal body weight + 0,4 x (actual body weight - ideal body weight);

Tableau V: Résultats: AUC de Carboplatine observés et estimés *(d'après Prospective evaluation of carboplatin AUC dosing in patients with a BMI>27 or cachexia, Cancer Chemother Pharmacol, 2006; 57: 241-247)*

	BMI Class					Unadjusted *P* Across All BMIs†	Adjusted *P**	
	< 20 kg/m²	20-24.9 kg/m²	25-26.9 kg/m²	27-29.9 kg/m²	≥ 30 kg/m²		BMI ≥ 20 kg/m²‡	BMI < 25 kg/m²§
Nausea‖	5.5	5.1	3.9	5.2	3.0	.5	.3	1.0
Emesis¶	5.5	4.6	2.2	4.1	3.3	.4	.4	.8
Diarrhea#	32.1	26.0	25.6	25.8	22.5	.4	.4	.19
Leukopenia**	32.1	28.5	26.1	23.8	20.1	.04	.01	.8
Neutropenia††	43.1	45.5	43.6	34.6	35.1	.003	.0005	.17
Stomatitis‡‡	12.2	9.8	9.6	6.7	4.7	.03	.01	.7
Any grade 3 or 4 toxicity	81.7	75.7	78.9	71.7	70.0	.02	.05	.5

Abbreviation: BMI, body mass index.
*Adjusted odds ratios from logistic regression with adjustment for age, body mass index, sex, race, baseline Eastern Cooperative Oncology Group performance status (0, 1, or 2), and adjuvant treatment arm assignment.
†By χ^2 test.
‡*P* value for trend test of significance for BMI ≥ 20 kg/m².
§*P* value for test of significance comparing underweight patients (< 20 kg/m²) with normal-weight patients (20 to 24.9 kg/m²).
‖Grade 2 to 3 nausea: intake significantly decreased but can eat or no significant intake.
¶Grade 3 to 4 vomiting: greater than six episodes in 24 hours.
#Grade 3 to 4 diarrhea: ≥ seven stools in 24 hours, incontinence, or severe cramping.
**Grade 3 to 4 leukopenia: WBC count less than 2,000 cells/mL.
††Grade 3 to 4 neutropenia: absolute neutrophil count less than 1,000 cells/mL.
‡‡Grade 3 to 4 stomatitis: cannot eat or requiring parental support.

Tableau VI: Toxicité liée au traitement majorée par l'index de masse corporelle (% de patients) d'après Impact of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with stage II and III rectal cancer: findings from intergroup trial 0114, Journal of Clinical Oncology, 2004; 22 (4): 648-657

Summary of clinical trials evaluating chemotherapy dosing in obese patients[35,43–49]

Study (author/ year)	Objectives	Methods	Safety	Efficacy	Conclusion
Poikonen et al. (2001)	– Retrospective – To examine the relationship between body size related parameters and hematological toxicity in breast cancer patients	– 340 Evaluable breast cancer patients receiving adjuvant CMF between 1987 and 1993 – Mildly obese: BMI > 25 kg/m^2 – Markedly obese: BMI > 30 kg/m^2 – Monitored WBC, Hg, Plt during chemotherapy on days 1 and 16 – Patients followed post-chemotherapy	– High BMI associated with higher leukocyte nadirs ($p < 0.001$) – BMI adjustment showed that obese patients received lower doses of cyclophosphamide	– No association between body size parameters and DFS or OS ($p > 0.1$)	– Obese patients had less toxicity compared to normal weight patients – May be due to decrease hepatic perfusion resulting in less active metabolite – Study not powered to detect difference in DFS or OS
Abdah-Bortnyak et al. (2003)	– Prospective – To assess the incidence of severe chemotherapy-related toxicity in obese cancer patients dosed according to ABW per institutional policy	– 147 evaluable obese cancer patients between October 1999 and June 2000 – Majority of patients with breast cancer receiving CMF – Obesity: females – BMI ⩾ 27.3 kg/m^2; males – BMI ⩾ 27.8 kg/m^2 – Severe obesity: females – BMI ⩾ 32.3 kg/m^2; males – BMI ⩾ 31.1 kg/m^2 – SCRT monitored during first three cycles[a]	– Treatment was not stopped during first three cycles due to toxicity – First cycle: 11% developed SCRT – Second cycle: 10% dose reduced; 7% developed SCRT – Third cycle: 8% dose reduced; 4% developed SCRT – No drug-related mortality	No data	– Confirmed safety of ABW dosing – Not designed to assess correlation between obesity and toxicity
Georgiadis et al. (1995)	– Retrospective – To determine the correlation between ABW dosing of obese patients and chemotherapy-related toxicity – To evaluate the possible impact of obesity on survival	– 262 evaluable SCLC patients between 1977 and 1993 – Obesity: Females – BMI ⩾ 27.3 kg/m^2; Males – BMI ⩾ 27.8 kg/m^2 – Severe obesity: Females – BMI ⩾ 32.3 kg/m^2; Males – BMI ⩾ 31.1 kg/m^2 – Toxicity assessed at first two cycles – Survival measured from date of initial chemotherapy to the date of last follow-up or date or death	– No consistent associations of significance between increased BMI and increased toxicity	– No statistically significant differences in survival (normal weight, obese, or severely obese patients)	– No dose adjustments are justified for obese patients with SCLC receiving cyclophosphamide, methotrexate, lomustine, etoposide, and cisplatin
Meyerhardt et al. (2004)	– Retrospective – To examine the influence of BMI on rates of abdominoperineal resections, treatment-related toxicities, and long-term outcomes after primary surgical treatment of stage II and stage III rectal cancer	– 1688 Patients from randomized INT-0114 (5-FU based chemotherapy) between August 1990 and November 1992 – Obese: BMI ⩾ 30 kg/m^2 – Assessed OS, DFS, RFS, LFS, and toxicity	– ABW dosing per protocol and no differences in chemotherapy underdosing among weight groups – Increased BMI associated with lower grade 3/4 leukopenia ($p = 0.04$), neutropenia ($p = 0.003$), and stomatitis ($p = 0.03$) – Obese patients less grade 3/4 toxicity ($p = 0.05$)	– Overweight or obese patients did not experience any significant differences in the risk of death, cancer recurrence, or local recurrence	– Overweight and obese patients can tolerate ABW dosing of 5-FU – Not statistically powered to examine the effect other under dosing on outcome

(continued on next page)

Study (author/ year)	Objectives	Methods	Safety	Efficacy	Conclusion
De Jonge et al. (2002)	– Case report of one breast cancer patient receiving high-dose cyclophosphamide, thiotepa, and carboplatin over 4 days	– High-dose chemotherapy given based on ABW – PK samples collected on day 1 – Population PK models were used to calculate AUC – AUC compared to non-obese population – Doses were adapted on the 3rd day to prevent severe overexposure	– High AUC values – Patient did not experience any toxicity	No data	– IBW or AdjBW for BSA dosing of cyclophosphamide or thiotepa – AdjBW for carboplatin dosing via Calvert formula
Rosner et al. (1996)	– Retrospective – To determine if chemotherapy dosing according to ABW places obese patients at greater risk of toxicity	– 1435 women from CALGB study 8541 receiving CAF – Obesity: Females – BMI $\geqslant$ 27.3 kg/m^2; Males – BMI $\geqslant$ 27.8 kg/m^2 – Severe obesity: females – BMI $\geqslant$ 32.3 kg/m^2; males – BMI $\geqslant$ 31.1 kg/m^2 – Two groups compared based on cycle 1: 1) Received $\geqslant$95% of expected ABW dose 2)Received <95% of expected ABW dose	– No relationship between obesity and risk of grade 3/4 toxicity	– More obese women received a dose reduction of at least one agent ($p < 0.001$) – Overall adjusted ratio of the failure risks for obese women receiving $\geqslant$95% of ABW dose to obese women receiving <95% of at least one cycle 1 drug = 0.73 (95% CI, 0.53–1.00)	– Initial dose reduction of obese patients may negatively influence outcome – No association between obesity and failure-free survival among women receiving ABW dosing – No increased toxicity due to ABW dosing
Colleoni et al. (2005)	– Retrospective – To assess the relationship between BMI, dose reduction, estrogen receptor expression and outcome	– Reviewed data from 4 trials of IBCSG assessing CMF in premenopausal breast cancer patients from 1978 to 1993 – Obese: BMI $\geqslant$ 30 kg/m^2	– Obese patients treated with expected doses did not have higher toxicities than those dose reduced ($p = 0.62$)	– More obese patients received <85% of protocol specified dose during 1st course – Obese patients with ER-negative disease that received $\geqslant$85% of 1st course dose had better DFS ($p = 0.0261$) and OS ($p = 0.0158$) than those that received <85% – No difference in patients with ER-positive disease	– Dose reduction during the first course of chemotherapy is detrimental in patients with ER-negative disease – No increased toxicity seen

Meyerhardt et al. (2003)	– Retrospective – To assess the influence of BMI on OS, disease recurrence, and chemotherapy-related complications in patients with stage II and III colon carcinoma	– 3438 Patients from INT-0089 Trial (5-FU based chemotherapy) between August 1988 and July 1992 – Obese: BMI ⩾ 30 kg/m^2 – Assessed OS, DFS, RFS, and toxicity	– Overweight and obese patients experienced lower rates of any toxicity ⩾ Grade 3 (adjusted p for trend = 0.02)	– Female obese patients were more likely to recur compared to female patients of normal weight (HR, 1.24; 95% CI, 0.98–1.59) – Adjustment for underdosing did not alter the relationship between obesity and outcome among women – Administration of <95% of expected first 5-FU dose not predictive of overall mortality or disease recurrence	– No increased toxicity – Obesity may influence the outcome of patients through other mechanisms
Barrett et al. (2008)	– Retrospective – To assess the relationship between BMI and OS and PFS in ovarian cancer patients	– 1067 patients from SCOTROC I trial between October 1998 to May 2000 – Assessed OS and PFS – Patients placed in four groups related to BMI – Underweight (BMI < 18.5) – Ideal weight (BMI 18.5–24.9) – Overweight (BMI 25–29.9) – Obese (BMI ⩾ 30)	No data	– There was no statistically significant association between BMI as it relates to PFS or OR. – No statistical differences noted in reference to dose intensity or tumor stage	– Obese women with ovarian cancer do not have a poorer prognosis – Possible results could be supported by the use of actual body weight dosing rather than traditional capping of the dose
Wright et al. (2008)	– Retrospective – To analyze the incidence of toxicities experienced by ovarian cancer patients in reference to BMI	– 387 women from GOG 158 were evaluated for toxicities and dose reductions in reference to BMI – Patients separated in to three groups – Normal weight (BMI < 25) – Overweight (BMI 25–29.9) – Obese (BMI ⩾ 30)	– Patients in the obese group had statistically significant less relative decreases in platelet counts, hemoglobin, and hematocrit compared to the normal weight women – Dose reductions were required in 34% of the normal weigh patients compared to 21% of the obese women	– There was no significant difference in PFS or OS across the BMI categories – A trend toward an increased risk for progression free survival was noted in the obese patients	– Obese women with epithelial ovarian cancer receiving carboplatin experienced less toxicity when compared to normal weight patient – Obese patients may be receiving subtherapeutic doses of chemotherapy

Abbreviations: CMF = cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil; BMI = body mass index; WBC = white blood cell; Hg = hemoglobin; Plt = platelets; DFS = disease-free survival; OS = overall survival; CYP450 = cytochrome P450; ABW = actual (total) body weight; SCRT = severe chemotherapy-related toxicity; SCLC = small-cell lung cancer; 5-FU = 5-fluorouracil; RFS = recurrence-free survival; LFS = local recurrence-free survival; CAF = cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil; ER = estrogen receptor; PFS = progression free survival.

[a] SCRT = neutropenic fevers requiring intravenous antibiotic administration and/or thrombocytopenia associated with significant bleeding and/or requiring platelet transfusion and/or any grade 3–4 non-hematologic toxicity.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 OMS, Rapport Obésité: Prévention et prise en charge de l'épidémie, 2003; 7-11

2 MF. Rolland-Cachera et al., Dossier: Obésité de l'enfant – Courbes de corpulence, Le concours médical, 2007; 129 (33/34) 1121-1174

3 Rapport d'information N°1131 En conclusion des travaux de la mission sur la prévention de l'obésité présenté par Mme Valérie Boyer, Députée. www.assemblee-nationale.fr, site visité le 09 février 2009§

4 IOTF, Overweight and obesity in the EU 27, http://www.iotf.org/database/documents/v2PDFforwebsiteEU27.pdf , site visité le 09 février 2009

5 M-A. Charles, A. Basdevant, Epidémiologie de l'obésité de l'adulte en France: les études Obepi 1997-2006, Obes 2008; 3: 1-6

6 Institut de veille sanitaire — Étude nationale nutrition santé ENNS, 2006: 41-42 – http://www.urml-reunion.net/prof-sante/nutrition-sante-enns2006.pdf, site visité le 09 février 2009

7 INSERM,, Sofres. Obépi 2006: Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité, octobre 2006

8 A.Basdevant, L'obésité: origines et conséquences d'une épidémie,, C. R; Biologies 2006; 329: 562-569

9 A. Bocquier, et al;, Obésité: où en sommes nous? La Presse Médicale 2006; 35 (2): 270-276

10 A.Basdevant, Obésité: évolutions des conceptions physiopathologiques Revue du rhumatisme 2008; 75:935-936

11 L.Perusse, Génétique de l'obésité, EMC- Endocrinologie 2004; 1:67-80

12 B. Dubern, K. Clement, Aspects génétiques de l'obésité, La Presse Médicale 2007; 36 (11): 1598-1605

13 JM. Oppert, A. Basdevant, L'obésité maladie,Médecine Thérapeutique 1998; 4(4):275-281

14 S. Halimi, Consultation du corpus medical: Endocrinologie et métabolisme 2005

15 www.eufic.org, site visité le 12 février 2009

16 JM. Lecerf, Complications de l'obésité, Poids et obésité publié par John Libbey Eurotext, 2002: 17-18

17 MP. Hermans, D. Amoussou, Complications métaboliques de l'obésité, Louvain Med. 2000;. 119: 283-287

18 E. Bruckert, L'obésité abdominale: une menace pour la santé, La Presse Médicale 2008; 37 (10): 1407-1414

19 www.obesity-diet.com, site visité le 09 février 2009

20 J. Delarue et al., Le syndrome métabolique, Nutrition clinique et métabolisme 2006; 20: 114-117

21 A.Basdevant, Obésité et arthrose: quels liens Revue du rhumatisme 2008; 75:935-936

22 S. Le Goff, et al., Obésité et reproduction: revue de la littérature, Gynécologie obstétrique & Fertilité 2008; 36: 543-550

23 C. Daubressse1, G.B. Cadière2 et J. Sternon. L'obésité chez l'adulte : mise au point et prise en charge Rev Med Brux – 2005

24 Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Rapport sur la prévention et la prise en charge de l'obésité, par M. Gérard DÉRIOT, Sénateur. 5 octobre 2004

25 J. Donders, Traitement médicamenteux de l'obésité et du surpoids, Minerva 2008; 7 (8): 120-121

26 S. Hennes, C. Perry, Orlistat: a review of its use in the management of obesity, Drugs 2006; 66(12): 1625-1656

27 http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/alli/H-854-fr1.pdf site visité le 30 mai 2009

28 http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/3c5a77bf6a185d1d087ad1671efd01da.pdf site visité le 30 mai 2009

29 http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/sibutramine/451402fr.pdf, site visité le 30 mai 2009

30 http://www.santea.com/var/santea/storage/original/application/bb3b1ae2b778c662a32b266464ebbd44.pdf, site visité le 30 mai 2009

31 A. Pomp et A. Chartrand. Obésité morbide : l'opération est l'option de choix. Le Médecin du Québec, volume 43, numéro 4, avril 2008

32 M. Catheline et al, traitement chirurgical de l'obésité, Reanimation 2006; 15: 433-438

33 JM Petit, et al., Surcharge pondérale et risque de cancer, Médecine Thérapeutique 2005; 11 (6): 446-451

34 S. Larré, et al., Impact de l'obésité sur le PSA lors du dépistage du cancer de la prostate, Progrès en urologie 2007; 17: 815-818

35 D. Bechade, H. Blondon, et al., Données actuelles concernant l'association de l'obésité au reflux gastro-oesophagien et à ses complications, Gastroentérologie Clinique et Biologique 2009; 33: 155-166

36 World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research, Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective,Washington, DC:AICR, 2007

37 AG Renehan, and al., Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies, Lancet 2008; 371: 569-578

38 A. Basdevant , et al., Obésité : bilan et évaluation des programmes de prévention et de prise en charge, INSERM 2006

39 Institut national du cancer, Surpoids, obésité et cancer, Informations sur les cancers, Risques et prévention

40 R. Hunter, and al., Dosing chemotherapy in obese patients: actual versus assigned body surface area, Cancer Treatment Reviews 2009; 35: 69-78

41 Les sources de variabilité de la réponse au médicament : Variabilités pharmacocinétiques – Populations pathologiques particulières, www.pharmacomedicale.org, site visité le 30 mai 2009

42 A. Saracino, and al., A simple method for correcting overestimated glomerular filtration rate in obese subjects evaluated by the Cockroft and Gault formula: a comparison with 51CrEDTA clearance. Clin Nephrol 2004; 62: 97-103

43 G. Cheymol, Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy, Clin Pharmacokinet. 2000; 39(3):215-31.

44 D. Pinkel, The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy. Cancer Res 1958; 18: 853-856

45 D. Dubois, EF. Dubois, A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known, Arch Intern Med 1916; 13: 863-871

46 EA Gehan, SI George, Estimation of human surface area from height and weight, Cancer Chemother Rep part I 1970; 54: 225-235

47 GB Haycock, GJ Schwarta, Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children and adults, J Pediatr 1978; 93: 62-66

48 RD Mosteller, Simplified calculation of body surface area, N. Engl. J Med 1987; 317: 1098

49 E. Boyd, Experimental error inherent in measuring growing human body, Am. J Physiol 1935; 13: 389-432

50 EH Livingston, S. Lee, Body surface area prediction in normal weight and obese patients. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 281: 586-591

51 J. Verbraecken, P. Van de Heyning, et al, Body surface area in normal-weight, overweight and obese adults. A comparison study, Metabolism Clinical and Experimental, 2006; 55: 515-524

52 LB Sardinha, AM Silva, et al, Effect of body surface area calculations on body fat estimates in non-obese and obese subjects, Physiol. Meas., 2006; 27: 1197-1209

53 A. Sparreboom, A. C. Wolff, et al., Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese, Journal of Clinical Oncology, 2007; 25 (30): 4707-4713

54 JD. Wright, et al., Carboplatin dosing in obese women with ovarian cancer: a gynecologic oncology group study, Gynecologic Oncology, 2008; 109: 353-358

55 ME. de Jonge, RA. Mathôt, SM. Van Damm et al., Extremely high exposures in an obese patient receiving high-dose cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin. Cancer Chemother Pharmacol, 2002; 50: 251-255

56 JD. Herrington, HT. Tran, MW. Riggs, Prospective evaluation of carboplatin AUC dosing in patients with a BMI>27 or cachexia, Cancer Chemother Pharmacol, 2006; 57: 241-247

57 SV. Barrett, J. Paul, A. Hay, et al., Does body mass index affect progression-free or overall survival in patients with ovarian cancer? Results from SCOTROC I trial, Annals of Oncology, 2008; 19: 898–902

58 WJ. Loos, FE. de Jongh, A. Sparreboom et al., Evaluation of an Alternate Dosing Strategy for Cisplatin in Patients With Extreme Body Surface Area Values, Journal of Clinical Oncology, 2006; 24 (10): 1499-1506

59 SC. Modesitt, C. Tian, R. Kryscio, et al., Impact of body mass index on treatment outcomes in endometrial cancer patients receiving doxorubicin and cisplatin: a gynecologic oncology group study, Gynecologic Oncology: 2007; 105: 59-65

60 GL. Rosner, JB. Hargis, et al., Relationship between toxicity and obesity in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: results from cancer and leukemia group B study, Journal of Clinical Oncology, 1996; 14 (11): 3000-3008

61 P. Poikonen, C. Biomqvist, H. Joensuu, Effect of obesity on the leukocyte nadir in women treated with adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil dosed according to body surface area, Acta Oncologica 2001; 40 (1): 67-71

62 JJ. Griggs, MD, MPH, MES. Sorbero et al., undertreatment of obese women receiving breast cancer chemotherapy, Arch Intern Med, 2005; 165:1267-1273

63 P. Jenkins, S. Elyan and S. Freeman, Obesity is not associated with increased myelosuppression in patients receiving chemotherapy for breast cancer. European Journal of Cancer, 2007; 43: 544-548

64 M. A. Rudek, A. Sparreboom, A. C. Wolff, et al., Factors affecting pharmacokinetic variability following doxorubicin and docetaxel-based therapy, European Journal of Cancer, 2004; 40: 1170-1178

65 KA. Rodvold, DA. Rushing and DA. Tewksbury, Doxorubicin Clearance in the Obese, Journal of Clinical Oncology, 1988; 6 (8); 1321-1327

66 T. Miya, T. Goya, et al. The influence of relative body weight on toxicity of combination chemotherapy with cisplatin and etoposide. Cancer Chemother Pharmacol 1998; 42: 386-390

67 MS. Georgiadis, SM. Steinberg, LA. Hankins, et al., Obesity and Therapy-Related Toxicity in Patients Treated for Small-Cell Lung Cancer, J Natl Cancer Inst, 1995; 87:361-366

68 JA. Meyerhardt, PJ. Catalano, et al., Influence of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with colon carcinoma, Cancer, 2003; 48 (3): 484-495

69 JA. Meyerhardt, JE. Tepper, D. Niedzwiecki, et al., Impact of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with stage II and III rectal cancer: findings from intergroup trial 0114, Journal of Clinical Oncology, 2004; 22 (4): 648-657

70 T. Armaghany, J. McLarty and J. Marion, The relation of obesity, body surface area, race and sex with chemotherapy associated toxicity, Journal of Clinical Oncology (ASCO Annual Meeting Proceedings), 2008; 26 (15S): 22040

71 MJ. Lind, JM. Margison, et al., Prolongation of ifosfamide elimination half-life in obese patients due to altered drug distribution, Cancer Chemother Pharmacol., 1989; 25: 139-142

72 T. Miya, T. Goya, H. Fujii, et al., Factors affecting the pharmacokinetics of CPT-11: The Body Mass Index, age and sex are independent predictors of pharmacokinetic parameters of CPT-11, Investigational New Drugs, 2001; 19: 61–67.

73 RHJ. Mathijssen, J. Verweij, MJA. de Jonge, et al., Impact of Body-Size Measures on Irinotecan Clearance:Alternative Dosing Recommendations, Journal of Clinical Oncology, 2002; 20 (1): 81-87

74 A. Henningsson, S. Marsh et al., Association of CYP2C8, CYP3A4, CYP 3A5 and ABCB1 polymorphisms with the pharmacokinetics of paclitaxel, Clin Cancer Res, 2007; 11: 8097-8104

75 RK. Hanna, A. Shafer et L. Van Le, Capping the dose of paclitaxel in endometrial cancer patients: Does this affect clinical outcome?, Journal of Clinical Oncology, 2009 ASCO, 2009; 27 (15S): e16563

76 J. Schwartz, B. Toste, et DS. Dizon, Chemotherapy toxicity in gynecologic cancer patients with a body surface area (BSA)>2m², Gynecologic Oncology, 2009; 114: 53–56

77 SD. Baker, J. Verweij, EK. Rowinsky, et al., rôle of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991-2001, Journal of National Cancer Institute, 2002; 94 (24): 1883-1888

RÉSUMÉ

L'obésité est une maladie chronique dont l'incidence a augmenté de façon spectaculaire au cours des dernières décennies dans le monde entier. Un lien entre obésité et augmentation de la mortalité globale a été montré, et l'on sait qu'elle est également liée à de nombreuses autres maladies dont le cancer. Malheureusement, le développement de médicaments en oncologie dans les tumeurs solides ne parvient pas à résoudre le problème de la dose appropriée de chimiothérapie approprié chez les patients obèses, principalement par manque de représentativité des patients de cette population dans les essais cliniques. L'utilisation d'une dose inadéquate peut potentiellement conduire à une augmentation de la toxicité et/ou à une diminution de l'efficacité. Bien que les schémas posologiques varient selon les pratiques, de nombreux oncologues ont tendance à rester empiriques, en réduisant les doses chez les patients obèses, malgré des données suggérant le contraire. Les objectifs de cette étude sont d'étudier les divers aspects de la pharmacocinétique chez des patients, d'examiner la littérature existante en ce qui concerne l'ajustement de la dose de chimiothérapie chez les patients obèses, et de déterminer le calcul de posologie le plus approprié. Sur la base des données cliniques actuelles de l'obésité et de la chimiothérapie, il s'avère que le plafonnement de doses chez les patients obèses est inadéquat et susceptible d'avoir des incidences négatives sur la survie. D'autres études sont nécessaires ainsi que de nouvelles recherches sur la diminution des variations interindividuelles.

ABSTRACT

Obesity is a chronic disease has increased dramatically in recent decades in the world. It is linked to many other diseases including cancer and was shown a link between obesity and increased mortality. Unfortunately, drug development in oncology and most clinical trials fail to resolve the problem of appropriate chemotherapy dosing in obese patients. This can potentially lead to increased toxicity and / or decreased effectiveness. Although regimens vary depending on the practice, many oncologists tend to be empirical, reducing doses in obese patients, despite data suggesting otherwise. The objectives of this study are to examine various aspects of the pharmacokinetics in obese patients, to examine the existing literature regarding the adjustment of the dose of chemotherapy in obese patients, and determine the most appropriate calculation so that the obese patient receives the appropriate dose. Based on current clinical data of obesity and chemotherapy, it can be concluded that the maximum doses in obese patients is inadequate and likely to adversely affect survival. Further studies are needed as well as new research on reducing variability.