

UNIVERSITÉ DE NANTES
UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNÉE 2016/2017

N°

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE HOSPITALIERE
ET DES COLLECTIVITES

Soutenue devant le jury interrégional
Le 11 octobre 2016
Par Caroline Gay, née le 11 janvier 1989

Conformément aux dispositions du Décret n° 2012-172 du 3 février

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Impact des réductions arbitraires des doses de cytotoxique sur le devenir des patients obèses atteints de lymphome diffus à grandes cellules B.

Président :	M. Alain PINEAU, Professeur des Universités, praticien hospitalier, CHU de Nantes
Directrice de thèse :	Mme Marie-Antoinette LESTER, Praticien hospitalier, CHU de Rennes
Membres du jury :	M. Roch HOUOT, Professeur des Universités, praticien hospitalier, CHU de Rennes Mme Christelle AUDEVAL, Praticien, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Centre René Gauducheau

Université de Nantes



Faculté de Pharmacie Serment

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois coubert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Monsieur Alain Pineau,

Professeur des Universités,

Vous avez accepté de présider mon jury de thèse et de juger mon travail. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

Madame Marie Antoinette Lester,

Praticien Hospitalier,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse malgré ton emploi du temps surchargé. Je te remercie également pour tes conseils et ton soutien tout au long de ce travail.

Monsieur Roch Houot

Professeur des Universités,

Vous avez initié cette étude et codirigé cette thèse. Je tenais à vous remercier pour les conseils et votre disponibilité tout au long de ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance.

Madame Christelle Audeval,

Praticien hospitalier,

Je te remercie de faire partie de mon jury de thèse et d'avoir accepté de juger mon travail. Merci pour ta disponibilité, ton dynamisme et la formation que tu m'as donné au cours de mon semestre au Centre René Gauducheau.

À Nicolas Maillard, merci d'avoir eu la gentillesse de relire ma thèse et de m'apporter tes éclairages. Je te suis également reconnaissante de la confiance que tu m'as accordée au cours de mon dernier stage. Je te remercie pour tes précieux conseils afin de me préparer à mon futur poste mayennais. J'espère que nous aurons encore l'occasion de travailler ensemble.

À Monsieur Le Duff, je profite de ce travail pour vous remercier pour vos conseils et votre écoute. Vous m'avez appris à avoir un esprit critique et m'avez fait découvrir la Pharmacie Clinique comme elle devrait être pratiquée dans nos établissements de santé.

À Loïc Chartier, qui a réalisé toutes les analyses statistiques. Je tiens à vous remercier pour votre disponibilité malgré vos nombreux projets, votre professionnalisme, vos conseils et votre gentillesse.

À Delphine, tu as toujours été de bons conseils et d'une écoute attentive. Je garde un excellent souvenir de notre semestre au « Nord ». Et victoire, nous avons enfin publié notre review sur les ITK !

À Lisa, pour ta bonne humeur, nos coups de gueule, nos fous rires. Nous avons refait le monde un bon millier de fois. Courage pour tes thèses !

À Anne Lise, tu m'as accordé toute ta confiance au cours de mon semestre à l'isolateur. Les discussions sur les voyages, la musique et le thé de 17h30 me manquent un peu (par contre, les déjeuners au relai H de l'hôpital, pas du tout).

À l'équipe de l'isolateur de Pontchaillou, merci à tous pour votre accueil et votre bonne humeur !

Aux cointernes Rennais : François, mon cointerne des achats préféré, Maxime et Charles-Patrick pour nos parties de baby-foot à l'internat, Amandine, Hélène, Anne-Claire, Faustine, Gabrielle, Fabien, Clément, Guewen, Fanny, Thomas, Jérémy, Marine et tous les autres avec qui j'ai eu le plaisir de travailler.

Merci également à tous les pharmaciens et préparateurs nantais, rennais et vannetais avec qui j'ai eu l'occasion de travailler pendant mon internat. Vous avez tous contribué à mon enrichissement professionnel tout au long de ces quatre années.

À Christine et Frédéric, mes parents, vous m'avez soutenue et encouragée durant toutes ces années d'études. C'est l'occasion pour moi de vous exprimer tout mon amour,

À Arnaud et Delphine, j'attends avec impatience la venue de mon futur neveu ou de ma future nièce !

À Rémi, merci pour ton soutien et ton amour. À notre avenir Ernéen !

TABLE DES MATIERES

Introduction	1
Obésité	3
1.1 Définition	5
1.2 Epidémiologie	5
1.3 Physiopathologie de l'obésité	7
1.4 Obésité et cancer	8
Altérations pharmacocinétiques des anticancéreux chez l'obèse.....	11
2.1 Introduction.....	13
2.2 Descripteurs de poids.....	13
2.3 Distribution	14
2.3.1 Propriétés physico-chimiques de la substance active	14
2.3.2 Liaison aux protéines plasmatiques	15
2.3.3 Altérations hémodynamiques du patient obèse	16
2.4 Métabolisme et excrétion.....	16
2.4.1 Clairance hépatique	16
2.4.2 Clairance rénale	19
2.5 Conclusion	20
Impact de l'adaptation de la posologie des anticancéreux chez le patient obèse atteint de cancer : revue de la littérature	21
3.1 Introduction.....	23
3.2 Oncologie solide	23

3.2.1	Toxicité.....	23
3.2.2	Survie.....	24
3.2.3	Recommandations	25
3.3	Onco-hématologie.....	26
3.3.1	Toxicité.....	26
3.3.2	Survie.....	27
3.4	Chimiothérapie de conditionnement	28
3.4.1	Toxicité.....	29
3.4.2	Survie.....	29
3.5	Conclusion	30

Impact du plafonnement de la surface corporelle pour le calcul des doses de cytotoxiques sur la survie des patients obèses atteints de lymphome diffus à grandes cellules B.....33

4.1	Lymphome diffus à grandes cellules B.....	35
4.1.1	Définition.....	35
4.1.2	Epidémiologie.....	35
4.1.3	Diagnostic.....	35
4.1.4	Obésité et surpoids : facteur de risque de survenue du LDGCB.....	37
4.1.5	Prise en charge.....	39
4.2	Impact du plafonnement de la surface corporelle dans les chimiothérapies du LDGCB : analyse poolée de 4 études prospectives multicentriques randomisées.	43
4.2.1	Matériels et méthodes	43
4.2.2	Résultats	48

4.2.3	Discussion.....	59
4.2.4	Perspectives	63
Conclusion		65
Bibliographie.....		67
Annexes.....		77
Annexe 1 : Formules des descripteurs de poids décrits dans la littérature, adapté de Green et Duffull ²⁷ et Bardin ²⁶		79
Annexe 2 : Recommandations et niveau de preuve selon l'ASCO		80
Annexe 3 : Revue de la littérature en onco-hématologie.....		81
Annexe 4 : Chimiothérapie de conditionnement et adaptations des doses d'anticancéreux chez le sujet obèse : revue de la littérature (selon Bubalo et al) ⁷²		94
Annexe 5 : Classification du LDGCB selon l'OMS (2008)		95
Annexe 6 : Protocoles de chimiothérapie (posologie, rythme d'administration) du LDGCB.....		96

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence de l'obésité en France selon le sexe et la tranche d'âge en 2012 (issue du rapport Obépi 2012)	6
Figure 2 : Prévalence du surpoids et de l'obésité en France entre 1997 et 2012, d'après les données issues des rapports Obépi	6
Figure 3 : Modifications du profil sécrétoire des adipocytes au cours de l'obésité, d'après Khandekar et al	8
Figure 4 : Classification d'Ann Arbor	36
Figure 5 : Sélection des patients selon la dose de doxorubicine	46
Figure 6 : Sélection des patients selon la dose de rituximab	47
Figure 7 : Survie globale à 10 ans selon la surface corporelle ($SC < 2.1m^2$ <i>versus</i> $SC \geq 2.1m^2$) et la stratégie d'adaptation de la dose de doxorubicine chez les patients ayant une $SC \geq 2.1m^2$ (SC cappée <i>versus</i> SC non cappée)	50
Figure 8 : Survie sans progression à 10 ans selon la surface corporelle ($SC < 2.1m^2$ <i>versus</i> $SC \geq 2.1m^2$) et la stratégie d'adaptation de dose de doxorubicine chez les patients ayant une $SC \geq 2.1m^2$ (SC cappée <i>versus</i> SC non cappée)	51
Figure 9 : Survie globale à 10 ans selon la surface corporelle ($SC < 2.m^2$ <i>versus</i> $SC \geq 2.1m^2$) et la stratégie d'adaptation de la dose de rituximab chez les patients ayant une $SC \geq 2.1m^2$ (SC cappée <i>versus</i> SC non cappée)	55
Figure 10 : Survie sans progression à 10 ans selon la surface corporelle ($SC < 2.1m^2$ <i>versus</i> $SC \geq 2.1m^2$) et la stratégie d'adaptation de la dose de rituximab chez les patients ayant une $SC \geq 2.1m^2$ (SC cappée <i>versus</i> SC non cappée)	56

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Classification de l'obésité selon l'OMS	5
Tableau 2: Echelle d'activité selon l'ECOG.....	36
Tableau 3: Survie selon l'IPI et l'aa-IPI selon Tilly et al.....	40
Tableau 4 : Traitement de première ligne du LDGCB, selon Tilly et al	41
Tableau 5: Caractéristiques de la population (selon la dose de doxorubicine)	49
Tableau 6: Survie globale et sans progression selon la stratégie d'adaptation de dose de la doxorubicine	51
Tableau 7 : Analyse multivariée selon un modèle paramétrique (loi log normale) des facteurs influençant la survie globale et la survie sans progression dans la population traitée par doxorubicine.....	52
Tableau 8 : Impact du plafonnement de la SC sur la survie globale et sans progression, après ajustement selon le sexe et le score aaIPI (population traitée par doxorubicine) .	53
Tableau 9 : Caractéristiques de la population (selon la dose de rituximab).....	54
Tableau 10: Survie globale et sans progression selon la stratégie d'adaptation de dose de rituximab.....	56
Tableau 11 : Analyse multivariée selon un modèle paramétrique (loi log normale) des facteurs influençant la survie globale et la survie sans progression dans la population traitée par rituximab.....	57
Tableau 12 : Impact du plafonnement de la SC sur la survie globale et sans progression, après ajustement selon le sexe et le score aaIPI (population traitée par rituximab).....	58

LISTE DES ABREVIATIONS

aaIPI	: age adjusted IPI ou IPI ajusté selon l'âge
ABW	: adjusted body weight ou poids ajusté
ASC	: aire sous la courbe
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
BEAM	: carmustine, etopophos, cytarabine melphalan
CHOP	: cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone
Cl int	: clairance intrinsèque
Cl	: clairance
Clh	: clairance hépatique
Clr	: clairance rénale
CSH	: cellules souches hématopoïétiques
DHAP	: cisplatine, cytarabine, dexaméthasone
E	: coefficient d'extraction
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
ESMO	: European Society of Medical Oncology
FFM	: fate free mass ou masse maigre
Fu	: faction libre du principe actif
GDP	: gemcitabine, dexaméthasone, cisplatine
GOELAMS	: Groupe Ouest Est des Leucémies Aiguës et des autres Maladies du Sang
HR	: hazard ratio
IBW	: ideal body weight ou poids idéal
IC95%	: intervalle de confiance à 95%
ICE	: ifosfamide, carboplatine, étoposide
IGF1	: Insulin Growth Factor 1
IL1 β	: interleukine 1 β
IL6	: Interleukine 6
IMC	: indice de masse corporelle
IPI	: International Prognostic Index
LAM	: leucémie aiguë myéloïde
LBW	: lean body weight ou poids de masse maigre
LDGCB	: lymphome diffus à grandes cellules B
LDGCB-ABC	: lymphome diffus à grandes cellules B de type lymphocytes B activés
LDGCB-GC	: lymphome diffus à grandes cellules B à centre germinatif

LDH : Lactate déshydrogénase

LNH : lymphome non hodgkinien

LYSAR C : Lymphoma Academic Research Organisation

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OS : overall survival ou survie globale

PAI1 : Plasminogen Activator Inhibitor 1

PFS : progression free survival ou survie sans progression

PNWT : predicted normal weight ou poids normal prédit

PS : performance status

Qh : débit sanguin hépatique

R-ACVBP : rituximab, doxorubicine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisone

R-CEEP : rituximab, cyclophosphamide, épirubicine, prednisone

R-CHOP : rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone

RR : risque relatif

SC : surface corporelle

TBW : total body weight ou poids corporel total

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

Vd : volume de distribution

INTRODUCTION

L'ajustement des posologies des anticancéreux à la surface corporelle a été proposé par Pinkel dans le but de réduire la variabilité pharmacocinétique¹. Depuis, l'adaptation des posologies de chimiothérapie à la surface corporelle est un standard en oncologie. L'une des principales stratégies d'adaptation des doses de chimiothérapie chez les patients en surpoids ou obèses est le plafonnement arbitraire de la surface corporelle à 2m^2 ^{2;3}. Ces réductions sont principalement dues à la crainte de la part des cliniciens d'une sur-toxicité liée d'une part à la marge thérapeutique étroite des molécules et d'autre part, à l'accumulation de la chimiothérapie dans l'excès de tissu adipeux. Cependant, les altérations pharmacocinétiques des agents anticancéreux liées à l'obésité sont complexes.

En 2012, l'American Society of Clinical Oncology et de la Direction Québécoise du Cancer ont émis des recommandations concernant l'adaptation des doses de chimiothérapie chez le sujet obèse. Ces recommandations s'appuient sur une revue de la littérature et les études sélectionnées font principalement référence à des études d'oncologie solide^{4;5}. Le panel d'expert de la Direction Québécoise du Cancer rappelle que le non plafonnement des doses de chimiothérapie a peu été étudié chez le sujet obèse atteint d'hémopathie maligne. Nous avons réalisé une revue de la littérature sur l'impact de la stratégie d'adaptation des doses de chimiothérapie (réduction arbitraire ou utilisation du poids réel) sur la survie et la toxicité liée au traitement chez les patients obèses atteints d'hémopathie maligne. De nombreuses études ont évalué l'impact de l'utilisation de poids réel et/ou des réductions arbitraires des doses de chimiothérapie sur la survie et la toxicité immédiate chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde. Cependant, cette question a peu été étudiée chez les patients atteints de lymphome non hodgkinien.

Afin d'évaluer l'impact du plafonnement et du non plafonnement de la surface corporelle dans les chimiothérapies du lymphome diffus à grandes cellules B, nous avons réalisé une analyse poolée de quatre études cliniques: LNH98-5, LNH-075, LNH03-2B, LNH03-6B. Le principal objectif de cette étude est de déterminer l'impact du plafonnement et du non plafonnement de la surface corporelle dans le calcul des doses de doxorubicine et de rituximab sur la survie globale et la survie sans progression des patients avec une surface corporelle supérieure à 2m^2 . Dans un deuxième temps, nous avons étudié s'il existe une surmortalité liée au traitement chez les patients ayant une surface corporelle supérieure à 2m^2 et recevant des doses non réduites.

OBESITE

1.1 DEFINITION

L'obésité est une maladie chronique qui résulte d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques. Elle est définie comme l'accumulation anormale de tissu adipeux responsable d'effets délétères pour la santé⁶. L'indice de masse corporelle (IMC) est un outil simple de mesure pour estimer le surpoids et l'obésité. Il s'applique aux deux sexes, quelle que soit la tranche d'âge⁷. Il est calculé selon la formule suivante :

$$IMC = \frac{\text{poids (kg)}}{\text{taille}^2(\text{mètre})}$$

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le surpoids par un IMC supérieur ou égal à 25kg/m² et l'obésité par un IMC supérieur à 30kg/m² ⁶. La classification complète selon l'IMC est résumée dans le Tableau 1.

Classification	IMC (kg/m ²)
Insuffisance pondérale	< 18.5
Eventail normal	18.5-24.9
Surpoids	≥25
Obésité	≥30
Obésité de classe I	30-34.9
Obésité de classe II	35-39.9
Obésité de classe III	≥40

Tableau 1: Classification de l'obésité selon l'OMS

Cependant, l'IMC reste un outil approximatif pour l'évaluation de la composition corporelle car il ne fait pas la distinction entre la masse grasse et la masse musculaire⁷. La Haute Autorité de Santé recommande d'associer, au calcul de l'IMC, la mesure du tour de taille. La valeur du tour de taille pour définir l'obésité centrale ou viscérale dépend du sexe et de l'origine ethnique. Chez les caucasiens, l'obésité centrale est définie par un tour de taille ≥80cm chez la femme et un tour de taille ≥94 cm chez l'homme⁷.

1.2 EPIDEMIOLOGIE

En 2014, 39% de la population mondiale était en surpoids et 13% était obèse. La prévalence du surpoids et de l'obésité tend à être plus importante chez les femmes que chez les hommes. La prévalence de l'obésité a plus que doublé entre 1980 et 2014⁶.

Tous les 3 ans, une enquête épidémiologique est réalisée afin d'estimer la prévalence du surpoids et de l'obésité en France. En 2012, 32.3% des français de plus de 18 ans étaient en surpoids et 15% étaient obèses. En 15 ans, le poids moyen a augmenté de 3.6kg, l'IMC moyen de 1.1kg/m² et le tour de taille moyen de 5.3 cm. L'IMC augmente avec l'âge : la prévalence de l'obésité féminine est plus importante que l'obésité masculine avant 55 ans (*Figure 1*).

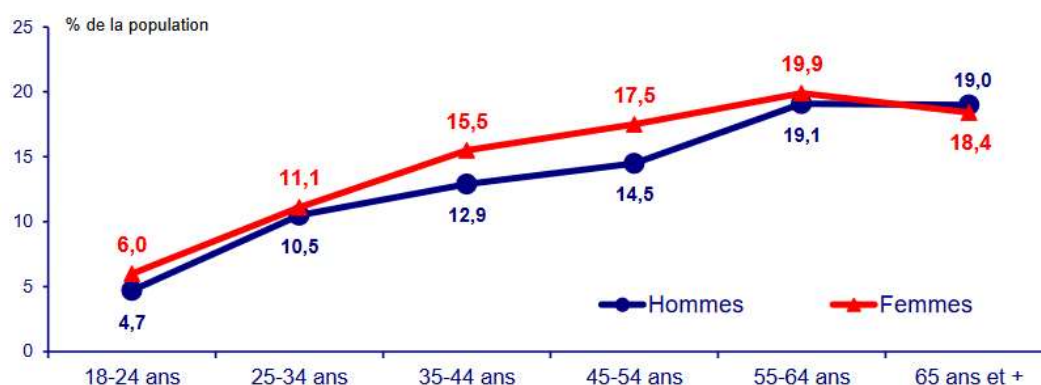


Figure 1: Prévalence de l'obésité en France selon le sexe et la tranche d'âge en 2012 (issu du rapport Obépi 2012) ⁸

Entre 1997 et 2012, la prévalence de l'obésité dans la population a augmenté de 76% en valeur relative tandis que la prévalence du surpoids est relativement stable (*Figure 2*).

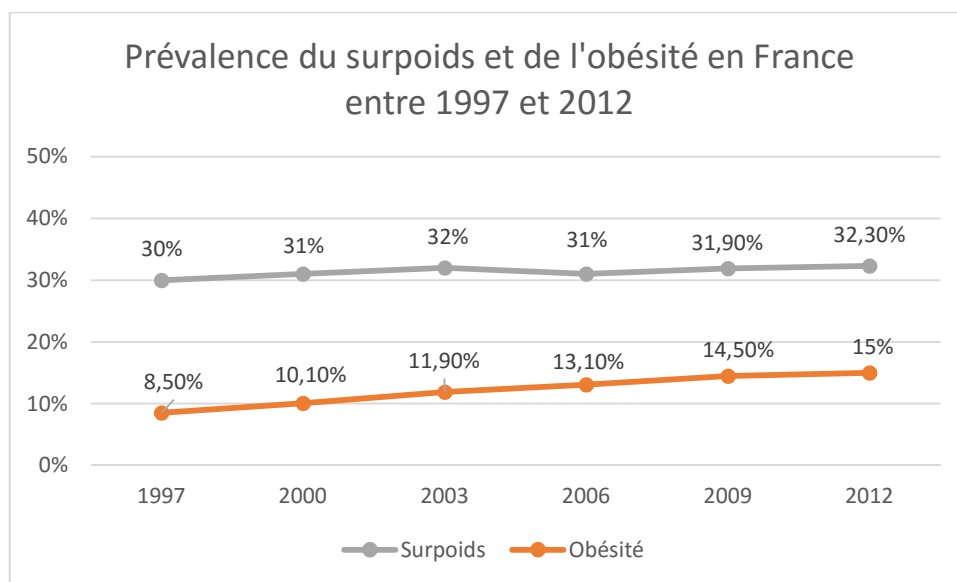


Figure 2: Prévalence du surpoids et de l'obésité en France entre 1997 et 2012, d'après les données issues des rapports Obépi

La prévalence globale de l'obésité n'a augmenté que de 0.5% entre 2009 et 2012. Cette augmentation n'est pas statistiquement significative et montre une tendance à la décélération. Il existe un gradient régional et social de l'obésité⁸.

1.3 PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OBESITE

Le tissu adipeux blanc est un tissu conjonctif constitué d'adipocytes matures, de pré-adipocytes, de fibroblastes, de cellules endothéliales, d'histiocytes et de macrophages. Physiologiquement, les adipocytes sécrètent de nombreuses molécules : des composants de la matrice extracellulaire (plasminogen activator inhibitor 1(PAI1)), des cytokines pro-inflammatoires (Tumor Necrosis Factor α (TNF α), Interleukine 1 β (IL1 β), Interleukine 6 (IL6)), des chimiokines (monocyte-chemoattracting protein 1), des molécules pro-angiogéniques (Vacular endothelial Growth Factor) et des adipokines spécifiques telles que la leptine et l'adiponectine⁹. L'adiponectine est une cytokine ayant des propriétés anti-inflammatoire et insulinosensibilisatrice alors que la leptine est une cytokine pro-inflammatoire¹⁰. Leurs actions s'exercent à un niveau endocrine ou paracrine. Le profil sécrétoire varie selon la localisation du tissu adipeux blanc (viscéral *versus* sous cutané)⁹.

Au cours de l'obésité, l'expansion du tissu adipeux entraîne un stress oxydatif responsable d'une hypoxie tissulaire et de l'apoptose de certains adipocytes, aboutissant à une nécrose, favorisant le recrutement de cellules du système immunitaire. Les macrophages infiltrés dans le tissu adipeux libèrent de nombreuses cytokines inflammatoires. Le profil sécrétoire des adipocytes est également modifié, avec une augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et un déséquilibre dans la sécrétion d'adiponectine et de leptine. Chez l'obèse, la concentration d'adiponectine est diminuée alors que celle de la leptine est augmentée¹¹. L'obésité est donc associée à une inflammation chronique à bas bruit. La modification du profil sécrétoire des adipocytes est synthétisée dans la *Figure 3*.

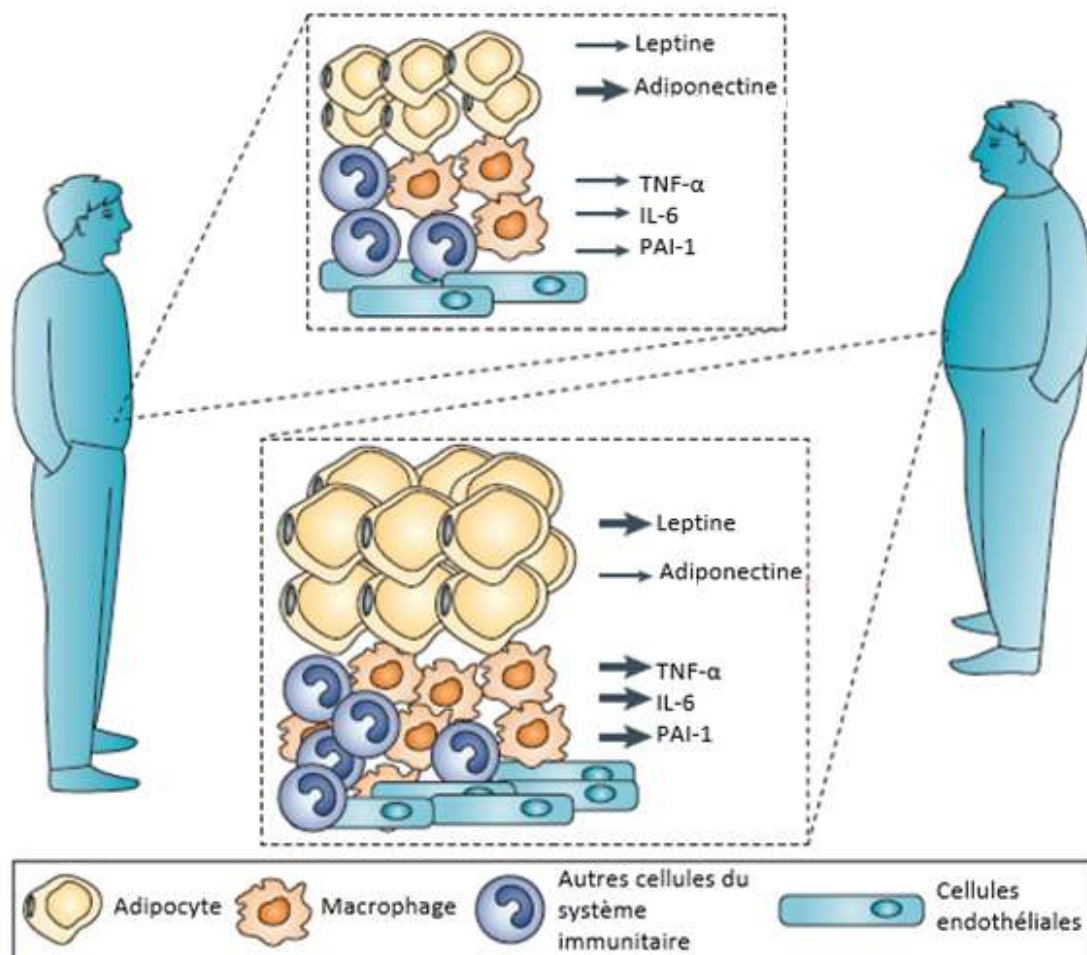


Figure 3 : Modifications du profil sécrétoire des adipocytes au cours de l'obésité, d'après Khandekar et al ¹¹

L'adiposité abdominale favorise l'insulinorésistance tissulaire, entraînant une hypererinsulinémie chronique. Il en résulte une augmentation d'Insulin Growth Factor1 (IGF1) qui exerce une action mitogénique, anti-apoptotique, pro-angiogénique et favorise la prolifération cellulaire¹².

1.4 OBESITE ET CANCER

L'obésité est associée à une augmentation du risque de certains cancers. La World Cancer Research Fund (WCRF), en collaboration avec l'American Institute For Cancer Research (AICR) a réalisé, pour chaque localisation, une revue systématique de la littérature et une méta-analyse afin d'évaluer l'association entre la surcharge pondérale et l'incidence du cancer. Ainsi, le panel d'expert rapporte une association positive entre le surpoids et l'obésité et l'incidence de 10 cancers : le cancer colorectal¹³, du sein (post ménopause)¹⁴, de la vésicule biliaire¹⁵, du rein¹⁶, du foie¹⁷, de l'ovaire¹⁸, du pancréas¹⁹, de la prostate (stade avancé)²⁰, de l'endomètre²¹ et de l'adénocarcinome œsophagien²².

L'association peut être influencée par le sexe, l'origine ethnique, le site, le sous type histologique et le phénotype moléculaire²³.

Plusieurs mécanismes sont avancés pour expliquer l'association entre le surpoids et l'obésité et la cancérogénèse. Certains mécanismes sont spécifiques à certains cancers tandis que d'autres sont communs à tout type de cancer. Par exemple, l'augmentation de la production d'IGF1, l'inflammation chronique liée à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et l'augmentation de la production de leptine favoriseraient la prolifération cellulaire et seraient des mécanismes communs à tous les cancers. Au cours de l'obésité, l'activité de l'aromatase est augmentée dans le tissu adipeux, devenant l'un des principaux sites de synthèse d'œstrogène chez l'homme et la femme ménopausée. Il s'agit de l'une des hypothèses avancées pour expliquer l'association entre le surpoids et l'obésité et le risque de cancer de l'endomètre et du sein chez la femme. L'Institut National du Cancer (INCA) a réalisé en 2015 une revue de la littérature, actualisant le travail réalisé par les experts de la WCRF/AICR en 2012. L'ensemble des mécanismes par type de cancer sont détaillés dans le rapport de l'INCA²⁴.

Les chiffres de l'obésité et du surpoids atteignent des valeurs épidémiques à l'échelle mondiale mais également à l'échelle de la France. L'obésité et le surpoids sont associés à une augmentation de risque de nombreux cancers avec des mécanismes biologiques pouvant expliquer cette association. Il est légitime de se questionner sur la prise en charge des patients obèses atteints de cancer et devant recevoir une chimiothérapie : quelles sont les altérations pharmacocinétiques des agents anticancéreux liées à l'obésité ? Doit-on adapter les doses de chimiothérapie chez le sujet obèse et quel est l'impact sur la survie de ces patients ?

**ALTERATIONS PHARMACOCINETIQUES DES
ANTICANCEREUX CHEZ L'OBESE**

2.1 INTRODUCTION

L'obésité est caractérisée par une augmentation de la proportion du tissu adipeux mais la proportion de masse maigre est également augmentée chez le sujet obèse. En effet, chez les patients souffrant d'obésité morbide, 20 à 40% de l'excès de poids est lié à l'augmentation de la masse maigre²⁵. Il est généralement admis que les modifications pharmacocinétiques des médicaments chez l'obèse sont liées à une modification de leur distribution, notamment pour les médicaments lipophiles qui se distribuent dans l'excès de tissu adipeux. Cependant, les modifications pharmacocinétiques chez l'obèse sont multiples et complexes.

2.2 DESCRIPTEURS DE POIDS

Afin de limiter la variabilité interindividuelle de certains paramètres pharmacocinétiques (volume de distribution (Vd) et clairance (Cl)), de nombreux descripteurs de poids ont été utilisés dans les études pharmacocinétiques: la surface corporelle (SC), le poids idéal, le poids normal prédit, le poids maigre, la masse maigre et le poids idéal ajusté²⁶. Idéalement, un descripteur de poids doit prendre en compte l'âge, le poids, la taille, le sexe et l'origine ethnique²⁷. Pour un même descripteur, de nombreuses formules coexistent. Les formules des différents descripteurs de poids sont résumées dans l'annexe 1.

Green et Duffull ont réalisé une revue de la littérature afin d'évaluer le meilleur descripteur de poids à utiliser dans les études pharmacocinétiques chez l'obèse. Les auteurs rapportent que la masse maigre est le meilleur descripteur pour estimer la clairance et le poids corporel total (TBW) pour estimer le Vd chez l'obèse²⁷.

En oncologie, l'ajustement des doses d'anticancéreux à la SC a été introduit par Pinkel afin de réduire les variabilités inter individuelles du profil pharmacocinétique des agents anticancéreux¹. Cette stratégie est dorénavant très décriée car de nombreuses études rapportent que la SC n'est pas corrélée à la clairance des anticancéreux administrés par voie intraveineuse chez les patients atteints de cancers^{28;29}. Malgré le développement de stratégies alternatives pour le calcul des doses de chimiothérapie (dose fixe, dose banding), l'ajustement des doses de chimiothérapie à la SC reste un standard en oncologie.

Afin d'évaluer l'impact de l'utilisation de descripteurs de poids dans la formule de la SC pour le calcul des doses d'anticancéreux, Sparreboom et al ont calculé les aires

sous la courbe (ASC) de 8 agents anticancéreux chez des patients obèses et non obèses. Si le rapport ASC obèse/ASC non obèse est supérieur à 1, l'utilisation du descripteur tend à une surexposition à l'agent anticancéreux chez le patient obèse. A l'inverse, si ce rapport est inférieur à 1, la tendance est plutôt à une diminution de l'exposition à l'agent anticancéreux chez le patient obèse. L'utilisation de descripteur de poids autre que le TBW dans la formule de la SC entraîne une diminution de l'exposition du cisplatine, de la troxacitabine et du paclitaxel chez l'obèse. Cependant, les auteurs rapportent que l'utilisation du TBW dans la formule de la SC entraîne une augmentation de l'ASC de la doxorubicine et du docétaxel de 25% et 33% chez les patients dont l'IMC est supérieur à 30kg/m². L'utilisation de la masse maigre permet de corriger cette surexposition. L'utilisation de descripteurs de poids n'entraîne pas de modifications significatives de l'ASC de la carboplatine, de l'irinotecan et du topotecan. Les auteurs rapportent également que le plafonnement de la SC et l'utilisation de dose fixe entraîne une diminution de l'ASC des agents cytotoxiques étudiés chez les patients obèses par rapport aux patients non obèses. Les auteurs préconisent l'utilisation du TBW pour le calcul de la SC et donc des doses de chimiothérapie³⁰.

2.3 DISTRIBUTION

La distribution d'un principe actif correspond à sa répartition dans l'organisme à partir de la circulation générale. Plusieurs facteurs peuvent affecter cette phase : les propriétés physico-chimiques de la substance active, la liaison aux protéines plasmatiques et l'hémodynamique du patient.

2.3.1 Propriétés physico-chimiques de la substance active

Plusieurs hypothèses sont retrouvées dans la littérature pour estimer le degré de distribution des molécules dans l'excès de tissu adipeux, qui constitue un compartiment de distribution. Selon Green et Dufull, l'augmentation du Vd avec l'excès de tissu adipeux dépend du caractère lipophile de la substance active²⁷. Le Vd et la demi-vie d'élimination du docétaxel sont augmentés chez l'obèse (IMC>25kg/m²) par rapport aux patients non obèses. La clairance n'est pas affectée par le surpoids et l'obésité. L'augmentation du Vd du docétaxel est liée à sa diffusion dans l'excès de tissu adipeux et serait également liée au caractère lipophile du docétaxel³⁰. D'autres propriétés physico-chimiques du médicament telles que sa taille moléculaire, son degré d'ionisation et sa capacité à franchir les membranes biologiques influencent également la distribution du principe actif^{25;31;32}. Le Vd sera peu ou pas altéré chez le patient obèse si la molécule a une taille

moléculaire importante, est très ionisée, est fortement liée aux protéines plasmatiques, ou si elle traverse difficilement les barrières biologiques. Au contraire, le Vd sera probablement augmenté chez l'obèse si la molécule est de petite taille moléculaire, est faiblement ionisée, faiblement liée aux protéines plasmatiques, ou si elle traverse aisément les membranes biologiques³¹. D'après Hanley et al, la comparaison du Vd normalisé au poids, calculé par le rapport Vd/ TBW entre les patients obèses et non obèses permettrait d'estimer le degré de distribution du principe actif dans le tissu adipeux. Ainsi, si les rapports Vd/TBW sont similaires entre les patients obèses et non obèses, l'excès de poids affecte la distribution du principe actif. Au contraire, si le rapport Vd/TBW est diminué chez les patients obèses par rapport aux patients de poids normal, alors le principe actif se distribue de manière incomplète dans le tissu adipeux³². Dans une étude menée par Lind et al sur 16 patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, recevant un traitement à base d'ifosfamide 1.5g/m² et de d'uromitexan 1.5g/m² pendant 5 jours, le Vd de l'ifosfamide des patients obèses (N=4) était significativement augmenté par rapport aux patients de corpulence normale (obèse Vd=42.81L [35.49-51.90 L] *versus* non obèse Vd=33.7 L [17.76-50.62 L], p<0.05). Le Vd normalisé au TBW ne diffère pas entre les 2 groupes. La clairance de l'ifosfamide est comparable dans les 2 groupes et n'est donc pas altérée par l'obésité³³. Cette étude permet d'appliquer la règle de Hanley et al : les rapports Vd/TBW des patients obèses et non obèses sont similaires suggérant que l'ifosfamide diffuse largement dans l'excès de tissu adipeux. Il existe certaines limites à cette étude : les auteurs n'ont pas utilisé la définition standard de l'obésité (IMC >30 kg/m²) : l'obésité est définie comme un poids total supérieur à 120% du poids idéal. De plus, la validité de cette étude est limitée par le faible effectif du groupe « obèse »³⁴.

2.3.2 Liaison aux protéines plasmatiques

L'albuminémie et la protidémie sont comparables chez l'obèse et le sujet de poids normal^{31;32}. Les études sur l'impact de l'obésité sur la concentration plasmatique de l' α 1 glycoprotéine sont peu concluantes³⁵. Une augmentation des acides gras libres et des triglycérides a également été décrite. Cependant, l'impact de ces modifications sur la pharmacocinétique des agents anticancéreux n'a pas été évalué³⁶.

2.3.3 Altérations hémodynamiques du patient obèse

L'obésité est associée à une augmentation du débit cardiaque modifiant le débit de perfusion tissulaire²⁵. Les comorbidités associées, telle que l'hypertension ou l'insuffisance cardiaque, sont susceptibles d'altérer les débits de perfusion des tissus et donc la diffusion des agents anticancéreux. De plus, le flux sanguin par gramme de tissu adipeux est inférieur chez l'obèse en comparaison avec le sujet non obèse, ce qui limiterait la diffusion tissulaire de certains médicaments lipophiles³⁵.

2.4 METABOLISME ET EXCRETION

2.4.1 Clairance hépatique

La clairance hépatique (Cl_h) se compose de la clairance métabolique et de la clairance biliaire. La clairance métabolique est liée à l'activité des systèmes enzymatiques responsable de la biotransformation du principe actif. Elle s'exprime selon la relation suivante, où Q_h est le débit sanguin hépatique, E le coefficient d'extraction, f_u la fraction libre du principe actif et Cl_{int} la clairance intrinsèque :

$$Cl_h = Q_h \times E = Q_h \times \frac{f_u \times Cl_{int}}{Q_h + (f_u \times Cl_{int})}$$

Selon la valeur du coefficient d'extraction, on peut distinguer :

- Les médicaments à forte extraction hépatique ($E > 0.7$) : la clairance dépend majoritairement du débit sanguin hépatique.
- Les médicaments à faible extraction hépatique ($E \leq 0.3$) : la clairance dépend de la fixation protéique du principe actif et de la clairance intrinsèque.
- Les médicaments à extraction hépatique modérée ($0.3 < E \leq 0.7$) : la clairance dépend du débit sanguin hépatique, de la fixation protéique et de la clairance intrinsèque.

2.4.1.1 Clairance métabolique

L'obésité est souvent associée à une infiltration graisseuse responsable d'une altération de l'activité des systèmes enzymatiques³⁵.

2.4.1.1.1 Obésité et activité des enzymes de phase 1

Le métabolisme oxydatif est principalement médié par les cytochromes P450. L'activité du cytochrome 2E1 est augmentée chez l'obèse^{35;36}. L'impact de l'obésité sur

les autres isoformes des cytochromes P450 tels que CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et le CYP2D6 sont peu concluantes. L'activité de ces cytochromes serait légèrement augmentée. L'activité du CYP 3A tend à être diminuée chez les obèses par rapport aux non obèses²⁵. Sparreboom et al ont étudié l'influence du surpoids et de l'obésité sur les paramètres pharmacocinétiques du paclitaxel. Les auteurs rapportent une augmentation de la clairance absolue chez l'obèse ($Cl=383 \text{ L/h}$ [340-431 L/h] *versus* $Cl=318 \text{ L/h}$ [291-347 L/h] chez les non obèses ; $p=0.023$). Le Vd et la demi-vie d'élimination sont comparables entre les deux groupes. Le paclitaxel est majoritairement métabolisé par le CYP 2C8 et dans une moindre mesure par le CYP 3A4. Les modifications de l'activité phénotypique de certains isoformes des cytochromes P450 au niveau du foie seraient responsables de l'augmentation de clairance du paclitaxel³⁰. Cependant, le paclitaxel possède un coefficient d'extraction hépatique élevé. Brill et al rapporte que les variations de la clairance du paclitaxel seraient liées aux modifications du débit sanguin hépatique³⁷.

De même, Powis et al ont étudié la pharmacocinétique du cyclophosphamide chez 16 patientes atteintes d'un cancer du sein et recevant une chimiothérapie à base de cyclophosphamide 150 mg/m^2 + 5-fluorouracile 300 mg/m^2 par jour pendant 5 jours ou de cyclophosphamide 300 mg/m^2 + doxorubicine 40 mg/m^2 pendant 1 jour. La demi-vie d'élimination du cyclophosphamide était corrélée au TBW. Le Vd apparent n'est pas différent entre les 2 groupes. Les auteurs rapportent une diminution de la clairance en cyclophosphamide chez les patients obèses³⁸. Cette réduction de la clairance du cyclophosphamide pourrait être liée à une diminution de la clairance hépatique de la molécule. Cette étude suggère qu'une réduction de la posologie de cyclophosphamide chez l'obèse devrait être pratiquée³⁴.

Rodvold et al ont étudié l'influence de l'obésité sur les paramètres pharmacocinétiques chez 21 patients recevant une chimiothérapie à base de doxorubicine (50 ou 70 mg/m^2). Sept patients étaient considérés comme modérément obèses (poids corporel=115-130% du poids idéal) et 7 patients étaient sévèrement obèses (poids corporel >130% du poids idéal). Les auteurs rapportent une diminution de la clairance de la doxorubicine, une augmentation de la demi-vie d'élimination chez les patients sévèrement obèses. Le Vd est similaire dans les 3 groupes de patients. Les auteurs suggèrent une diminution de la clairance de la doxorubicine liée à l'inhibition de l'aldéhyde réductase, enzyme de phase 1 impliquée dans la biotransformation de la doxorubicine en doxorubicinol³⁹. Sparreboom et al retrouvent une diminution

significative de la clairance absolue de la doxorubicine uniquement chez les femmes obèses³⁰.

2.4.1.1.2 Obésité et activité des enzymes de phases 2

L'activité des enzymes de phase 2 est également modifiée par l'obésité : la glucuroconjugaison et sulfoconjugaison sont augmentées chez l'obèse³². Le busulfan est indiqué dans le conditionnement de greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Il est métabolisé par glucuroconjugaison au niveau hépatique⁴⁰. Gibbs et al ont évalué l'impact de l'obésité sur la clairance du busulfan administré par voie orale. La clairance absolue est exprimée par le rapport Cl/F (Cl étant la clairance et F étant la biodisponibilité du busulfan par voie orale). Les auteurs rapportent que celle-ci est augmentée de 17% et 32% chez les patients obèses et sévèrement obèses ($p < 0.05$)⁴¹. Les auteurs suggèrent que l'augmentation de la clairance du busulfan chez l'obèse est corrélée à l'augmentation de l'activité des enzymes de phase II⁴¹. Nguyen et al ont étudié la pharmacocinétique du busulfan administré par voie intraveineuse chez 127 patients adultes recevant 0.8 mg/kg de busulfan toutes les 6 heures pendant 4 jours suivi d'une administration de cyclophosphamide 60mg/kg/jour pendant 2 jours. Les patients étaient divisés en 4 groupes selon l'IMC : insuffisance pondérale ($IMC < 18 \text{ kg/m}^2$), poids normal ($18 \leq IMC \leq 26.9 \text{ kg/m}^2$), modérément obèse ($27 \leq IMC \leq 35 \text{ kg/m}^2$) et sévèrement obèse ($IMC > 35 \text{ kg/m}^2$). Les auteurs rapportent que la clairance totale du busulfan, normalisée au TBW, est réduite de 11% et 28% chez les patients modérément et sévèrement obèses⁴². Lorsque la clairance totale est normalisée par le poids idéal ajusté ou par la SC, elle n'est pas significativement différente entre les patients obèses et les patients avec un IMC normal. Sur la base de cette étude pharmacocinétique de population, les doses de busulfan (exprimées en mg/kg) chez le patient obèse sont calculées à l'aide du poids idéal ajusté⁴².

2.4.1.2 Clairance biliaire

La clairance biliaire fait appel aux transporteurs qui sécrètent de manière active les médicaments et ses métabolites au niveau de la bile. Les cholestases intra et extra hépatiques peuvent modifier la clairance biliaire des médicaments. L'impact de l'obésité sur la clairance biliaire des agents anticancéreux n'est pas connu⁴³.

2.4.2 Clairance rénale

La clairance rénale (Clr) fait intervenir trois processus : la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire et s'exprime par la formule suivante, où Cl est la clairance :

$$Clr = Cl \text{ filtration} + Cl \text{ sécrétion} - Cl \text{ réabsorption}$$

L'impact de l'obésité sur ces 3 processus n'est pas totalement élucidé. La clairance n'augmente pas de façon linéaire avec le poids corporel. Cependant, la clairance et le poids maigre sont linéairement corrélés³². Les études de la clairance de la créatinine, pour estimer le débit de filtration glomérulaire retrouvent des valeurs augmentées, diminuées ou similaires entre les patients obèses et non obèses. D'après Lyman, ces discordances proviennent probablement des imprécisions pour estimer la clairance de la créatinine⁴⁴. Polso et al rapportent une augmentation du débit de filtration glomérulaire chez les patients obèses sans comorbidités associées par rapport aux patients non obèses³¹. Sparreboom et al rapportent que la clairance de la carboplatine n'est pas altérée chez l'obèse³⁰. La clairance rénale de cette molécule fait principalement intervenir la filtration glomérulaire et dans une moindre mesure la sécrétion tubulaire. Brill et al rapportent que la surcharge pondérale ne semble pas modifier la filtration glomérulaire³⁷.

Concernant la sécrétion tubulaire, Sparreboom et al ont évalué l'influence de l'obésité sur la pharmacocinétique du cisplatine et de la troxacitabine, médicaments dont la clairance rénale fait principalement intervenir la sécrétion tubulaire. Les auteurs rapportent une augmentation de la clairance absolue de ces molécules et concluent que l'augmentation de la sécrétion tubulaire serait responsable de l'augmentation de la clairance absolue³⁰. De même, la clairance absolue du topotécan est augmentée en cas de surcharge pondérale et serait due à une augmentation de la sécrétion tubulaire³⁰.

L'impact de l'obésité sur la réabsorption tubulaire est inconnue³⁷.

2.5 CONCLUSION

Dans la littérature, nous retrouvons des études évaluant l'impact de l'obésité sur la pharmacocinétique des agents anticancéreux. La distribution, l'élimination hépatique et rénale sont impactées par l'obésité. De plus, des facteurs propres au patient (hémodynamique, insuffisance organique) ainsi que des facteurs propres aux molécules (propriétés physico-chimique) influencent la pharmacocinétique des agents anticancéreux. Les études retrouvées dans la littérature présentent de nombreuses limites : les auteurs utilisent une définition de l'obésité différente de celle de l'OMS, les effectifs sont réduits, il n'y a pas de stratification selon le degré d'obésité, l'origine ethnique n'est pas précisée et les possibles interactions médicamenteuses entre les anticancéreux administrés ne sont pas prises en compte. Ces différents biais rendent difficile l'interprétation de ces études. De plus, aucune recommandation de dose ou d'adaptation de posologie chez le patient en surcharge pondérale n'est proposée, sauf dans l'étude de Nguyen et al pour l'adaptation des doses du busulfan⁴². Nous retrouvons également dans la littérature de nombreux descripteurs de poids. Le volume de distribution et la clairance sont corrélés à deux descripteurs différents. Sur la base de ces études, il est difficile de définir une conduite à tenir en pratique clinique pour l'adaptation de la posologie des anticancéreux chez l'obèse.

**IMPACT DE L'ADAPTATION DE LA POSOLOGIE DES
ANTICANCEREUX CHEZ LE PATIENT OBESE ATTEINT DE
CANCER : REVUE DE LA LITTERATURE**

3.1 INTRODUCTION

Du fait de la marge thérapeutique étroite des molécules employées, des réductions arbitraires de doses sont fréquemment appliquées chez les patients ayant une surcharge pondérale. En 2008, Field et al ont étudié les stratégies d'adaptation de posologie des cytotoxiques chez les patients obèses dans les établissements de santé australiens. Dans leur étude, 50.8% des cliniciens plafonnent la SC à 2m^2 et 22.1% des réponders utilisent le poids idéal pour ajuster les doses d'anticancéreux chez les patients obèses. Seulement 6.1% des praticiens utilisent le poids réel chez les patients ayant un IMC supérieur à $30\text{kg}/\text{m}^2$. En 2012, une étude espagnole révèle que dans 70% des cas, la SC est plafonnée entre 2 à 2.2m^2 , que la chimiothérapie soit à visée curative ou palliative. Paradoxalement, lorsque la posologie des anticancéreux s'exprime en mg/kg , 90% des centres ne plafonnent pas le poids à un poids maximal. Les auteurs rapportent également que la stratégie de plafonnement ne diffère pas selon le caractère hydrophile ou lipophile des molécules anticancéreuses³. Ces deux enquêtes démontrent une hétérogénéité des pratiques et prouvent l'absence de consensus concernant l'adaptation des doses de cytotoxiques chez les obèses. En 2012, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et la Direction Québécoise du cancer ont émis des recommandations sur l'adaptation des posologies d'anticancéreux chez les patients ayant une surcharge pondérale, afin de déterminer la stratégie à adopter en l'état actuel des connaissances, ainsi que les axes de recherches préconisés afin d'améliorer la prise en charge de ces patients (voir partie 3.2.3)^{4;5}.

3.2 ONCOLOGIE SOLIDE

3.2.1 Toxicité

Les panels d'expert de l'ASCO et de la Direction Québécoise du Cancer soulignent l'absence de preuve d'une majoration de la toxicité hématologique et non hématologique chez les patients ayant un IMC élevé et recevant une chimiothérapie dont les doses ont été calculées selon le poids réel^{4;5}. En effet, des études sur des cohortes de patients atteints de cancer du sein, cancer colorectal, cancer du poumon, et cancer de l'ovaire ou de l'endomètre ne retrouvent pas de majoration de toxicité chimio-induite chez les patients obèses comparativement aux patients avec un IMC normal^{4;5}. Une méta-analyse faite par Hourdequin et al rapporte une toxicité hématologique (grade 3 et 4) et une toxicité non hématologique moindre chez les patients obèses dont les doses ont été calculées sur la base du poids réel par rapport aux patients non obèses. Des résultats

identiques sont retrouvés lorsque l'analyse est faite sur toutes les toxicités de grade 3-4 confondues⁴⁵. Dans le cadre d'une chimiothérapie « dose dense », Furlanetto et al rapportent une augmentation de l'incidence d'événement thromboembolique chez les patientes obèses recevant des doses non réduites par rapport aux patientes non obèses. Cependant, les incidences des autres toxicités hématologiques et non hématologiques ne sont pas différentes entre ces deux groupes⁴⁶.

3.2.2 Survie

Le panel d'expert de l'ASCO rapporte les effets délétères des réductions arbitraires de doses de cytotoxiques sur le devenir des patients obèses, notamment lorsque la chimiothérapie est à visée curative⁴. Seulement trois études rapportent un impact péjoratif des réductions arbitraires, en comparant le devenir des patients obèses recevant des doses réduites et le devenir des patients obèses recevant des doses pleines de chimiothérapie. La réduction empirique des doses de cytotoxiques chez les patients obèses entraînerait :

- Une augmentation du taux de rechute pour le traitement du cancer du sein, en situation adjuvante⁴⁷.
- Une diminution de la survie globale (OS) et de la survie sans maladie chez les patientes obèses n'exprimant pas le récepteur aux œstrogènes dans le cadre d'une chimiothérapie adjuvante pour le traitement du cancer du sein⁴⁸.
- Une diminution de la survie sans progression (PFS) chez les patients obèses ayant un cancer colorectal⁴⁹.

Wu et al rapportent une association significative entre la diminution de la survie et la réduction des doses de docétaxel de plus de 10% chez les patients en surpoids et obèses ayant un cancer de la prostate métastatique⁵⁰.

Dans le cadre d'une chimiothérapie « dose dense » pour le traitement du cancer du sein, les patientes obèses recevant des doses réduites ont une OS et une survie sans maladie similaires aux patientes obèses recevant des doses non réduites⁴⁶.

D'autres études ont comparé l'OS et la PFS entre les patients obèses recevant des doses non réduites de chimiothérapie et les patients de poids normal. Celles-ci n'ont pas

révélé de différence statistiquement significative entre les deux groupes. L'ensemble de ces études sont décrites dans le rapport de la Direction Québécoise du Cancer⁵.

3.2.3 Recommandations

L'ASCO recommande d'utiliser le poids réel chez les patients obèses atteints de cancer pour le calcul des doses de chimiothérapie, notamment lorsque celle-ci est à visée curative⁴.

Selon l'échelle de recommandation de l'ASCO (annexe 2), la Direction Québécoise du Cancer a émis des recommandations, avec quelques restrictions selon les molécules et les indications :

- Recommandation de grade B pour l'utilisation du poids réel et le non plafonnement de la SC dans le calcul de la dose de chimiothérapie à administrer chez les patients obèses pour le traitement du cancer du sein (traitement à base de cyclophosphamide, 5-fluorouracile, méthotrexate, doxorubicine ou épirubicine), cancer colorectal (traitement à base de 5-fluorouracile, irinotécan, oxaliplatine, capécitabine, cétuximab ou leucovorin), cancer de l'ovaire et de l'endomètre (traitement à base de carboplatine, paclitaxel ou docétaxel)
- Recommandation de grade D pour l'utilisation du poids réel et du non plafonnement de la SC pour le calcul de la dose à administrer de chimiothérapie chez les patients obèses pour l'utilisation de tout autre traitement dans les indications ci-dessus, ou pour le traitement des autres cancers.

En effet, les experts de la Direction Québécoise du cancer restent très prudents en précisant l'impossibilité d'extrapoler les conclusions issues de l'analyse des études rétrospectives à l'ensemble des protocoles existants. De plus, peu d'études stratifient les patients selon le degré d'obésité. Le panel rappelle que cette stratégie n'a pas été évaluée pour plusieurs types de cancers tels que les cancers ORL, les lymphomes et les leucémies.

3.3 ONCO-HEMATOLOGIE

Les données issues des recommandations de l'ASCO et de la Direction Québécoise du Cancer font principalement référence à des études en oncologie solide. Peu d'études, avant 2012, traitent de l'approche d'adaptation des posologies des anticancéreux chez les patients obèses atteints d'hémopathie. Une revue de la littérature portant sur l'impact des réductions arbitraires ou de l'utilisation du poids réel pour le calcul des doses de chimiothérapie sur la toxicité et/ou la survie du patient adulte et obèse en onco-hématologie a été réalisée. Les caractéristiques ainsi que les résultats des études incluses dans la revue de la littérature sont résumés en annexe 3.

3.3.1 Toxicité

Les données issues de la littérature ne rapportent pas d'augmentation de la toxicité hématologique chez les patients obèses recevant des doses non plafonnées de cytotoxiques (utilisation du poids réel pour le calcul de la SC). En effet, malgré l'utilisation du poids réel des patients, l'incidence de la neutropénie fébrile^{51;52}, neutropénie⁵², leucopénie⁵², anémie⁵² et thrombopénie⁵² ne sont pas augmentées chez les patients obèses par rapport aux patients ayant un IMC normal. Chan et al rapportent une diminution de l'incidence des anémies chez les patients obèses recevant des doses non réduites de chimiothérapie⁵³. Ganti et al rapportent une diminution de l'incidence des neutropénies fébriles⁵⁴. La mortalité liée au traitement est diminuée chez l'obèse⁵⁴. Selon Wenzell et al, la mortalité à 30 jours n'est pas différente entre les patients obèses et non obèses⁵⁵. De même le délai médian du NADIR des polynucléaires neutrophiles^{51;55} et des plaquettes⁵⁵ ne diffèrent pas entre les patients avec un IMC normal et ceux avec un IMC élevé.

Concernant la toxicité non hématologique, les données issues de la littérature semblent indiquer que l'utilisation de doses non réduites de cytotoxiques chez l'obèse n'entraîne pas une augmentation de l'incidence des effets toxiques à type de nausées-vomissements^{51;52}, mucite⁵¹, stomatite⁵², toxicité cardiaque^{55;56}, toxicité pulmonaire⁵⁶ et diarrhée⁵². Les données sont beaucoup plus discordantes concernant l'incidence des bactériémies. En effet, Jones et al rapportent une augmentation de l'incidence de bactériémie documentée, notamment chez les patients sévèrement obèses ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$), par rapport aux patients avec un IMC normal⁵², alors que d'autres études ne montrent pas de différence significative entre les groupes^{51;55;56}. Lorsque l'analyse

porte sur toutes les toxicités confondues, Jones et al rapportent une majoration des toxicités de grade 3 et 4 chez les patients obèses⁵².

Les incidences des toxicités retardées sont semblables entre les patients non obèses et les patients obèses recevant des doses non réduites⁵³.

3.3.2 Survie

Plusieurs auteurs ont évalué si l'IMC était un facteur de mauvais pronostic dans le traitement des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM). Parmi les études évaluant l'interaction entre l'IMC et le devenir des patients, les doses de cytotoxiques n'étaient pas réduites chez les patients présentant un IMC élevé. Dans ces études, le taux de rémission chez les patients obèses est comparable à celui des patients avec un IMC normal⁵⁷. Selon Medeiros et al, l'obésité de classe I et de classe III est associée à un taux de rémission plus important, après ajustement sur les facteurs pronostiques⁵⁸. L'OS est similaire chez les patients obèses et les patients non obèses^{56;57;58}. La PFS ne diffère pas de façon significative entre les patients obèses recevant des doses non réduites et les patients avec un IMC normal⁵⁶. Selon Lee et al, la durée moyenne de l'OS et de la PFS tendent être plus longue chez les patients obèses⁵⁶. Brunner et al rapportent une OS diminuée chez les patients avec un $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ par rapport aux patients avec un $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ ⁵⁹. Seuls Wenzell et al ont mené une étude dont l'objectif était d'évaluer l'impact de l'utilisation du poids réel sur le devenir des patients atteints de LAM. Le taux de rémission ne diffère pas selon l'IMC mais l'OS est plus élevée chez les patients en surpoids et obèses par rapport aux patients ayant un IMC normal, après ajustement sur les facteurs de confusion⁵⁵. Malgré le fait que tous les auteurs n'utilisent pas la même définition de l'obésité, la survie des patients obèses atteints de LAM et recevant des doses non réduites semble similaire à celle des patients non obèses.

Suite à la publication des recommandations de l'ASCO, des études ont été publiées afin d'évaluer l'impact des réductions arbitraires de doses sur le devenir des patients atteints de LAM. Le taux de rémission ne diffère pas selon la stratégie de doses adoptée^{51;60;61;62}. Kempf et al rapportent une OS et une survie sans maladie plus importante chez les patients ayant une SC supérieure à 2 m^2 dont les doses de chimiothérapie ont été plafonnées. Cependant, cet avantage n'est pas retrouvé en analyse multivariée. Dans cette étude, le groupe de patients ayant une SC supérieure à 2 m^2 avait un risque cytogénétique plus favorable que les patients avec une SC inférieure à 2 m^2 . Les auteurs ont conclu que les réductions arbitraires de cytotoxiques ne semblent pas être délétères mais peuvent avoir neutralisé l'avantage pronostique des patients obèses ou en

surpoids⁶¹. Dans l'étude de Tavitian et al, les patients obèses, avec une cytogénétique favorable et dont les doses de cytotoxiques ont été réduites, ont une OS, une PFS et une survie sans maladie diminuées par rapport aux patients de poids normal⁶³. Crysandt et al rapportent une diminution de l'OS chez les patients ayant un IMC>25kg/m² recevant des doses réduites par rapport aux patients de même catégorie d'IMC recevant des doses pleines⁶⁴. Les auteurs préconisent de ne pas réduire les doses de chimiothérapie chez les patients obèses^{63;64}, notamment lorsque la cytogénétique est favorable⁶³.

L'utilisation du poids réel pour le calcul des doses d'anticancéreux ne semble pas altérer l'OS et la PFS des patients obèses ayant un lymphome non hodgkinien (LNH). Jones et al, ainsi que Weiss et al rapportent une OS et une PFS augmentées chez les patients en surpoids^{52;65}. Chan et al rapportent que l'OS et la PFS tendent à être augmentées chez les patients obèses par rapport aux non obèses, sans atteindre la limite de significativité⁵³. Hong et al ont analysé l'association entre l'IMC et le devenir des patients atteints de LNH. Les doses des cytotoxiques n'étaient pas plafonnées chez les patients en surcharge pondérale. La PFS et l'OS sont similaires, quelque soit la catégorie d'IMC, chez les patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), de lymphome folliculaire et de maladie de Hodgkin⁶⁶. Seuls Jones et al ont étudié l'association entre la rémission complète et l'IMC : aucune association n'a été retrouvée⁵². Les patients obèses atteints de LNH, recevant des doses non réduites, semblent avoir une survie similaire aux patients avec un IMC normal.

Aucune étude n'évalue l'impact des réductions arbitraires des doses de cytotoxique sur le devenir des patients avec un LNH.

3.4 CHIMIOTHERAPIE DE CONDITIONNEMENT

Les recommandations issues des revues bibliographiques de l'ASCO et de la Direction Québécoise du Cancer concernent les chimiothérapies conventionnelles, à dose standard. Tout comme l'obésité, la chimiothérapie haute dose entraîne des modifications de la pharmacocinétique des agents anticancéreux: élimination non linéaire, saturation des enzymes du métabolisme, déplétion des substrats conjugués, augmentation de la liaison aux protéines plasmatiques et les propriétés physico-chimiques des cytotoxiques peuvent conduire à une augmentation de la distribution dans le tissu adipeux⁶⁷. Quelques études ont évalué l'impact de l'utilisation du poids réel sur la toxicité et la survie des patients en surcharge pondérale dans le cadre d'une greffe de CSH.

3.4.1 Toxicité

En onco-hématologie, l'utilisation du TBW chez les patients en surpoids ou obèses pour le calcul des doses de cytotoxiques dans le cadre d'une chimiothérapie de conditionnement suivie d'une allogreffe⁶⁸ ou d'une autogreffe^{69;70} de CSH serait responsable d'une augmentation de la durée médiane du NADIR des polynucléaires neutrophiles^{68;69}. Meloni et al rapportent une augmentation de l'incidence des bactériémies et de la mortalité liée à la transplantation⁶⁹ tandis que Hadjibabaie et al ne rapportent pas de différence entre les patients avec un $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ et les patients avec un IMC normal⁶⁸. La durée médiane du NADIR plaquettaire^{68;69}, l'incidence de mucite⁶⁹, de cystite hémorragique⁶⁹, de réaction du greffon contre l'hôte^{68;69} ne diffèrent pas entre les patients obèses et non obèses. D'après Tarella et al, le recours aux transfusions est similaire entre les patients avec un $IMC > 28 \text{ kg/m}^2$ et les patients avec un $IMC < 28 \text{ kg/m}^2$. L'incidence et la durée des épisodes fébriles tendent à être diminuées chez les patients ayant un $IMC < 28 \text{ kg/m}^2$ ⁷⁰.

3.4.2 Survie

Trois études ont évalué si le surpoids et/ou l'obésité étaient un facteur de mauvais pronostic dans le cadre d'allogreffe ou d'autogreffe de CSH. Dans ces 3 études, le poids réel était utilisé pour le calcul des doses de chimiothérapie. Des données discordantes sont retrouvées:

- Dans le cadre d'une autogreffe de CSH pour le traitement de LNH, l'OS et la survie sans événement est inférieure chez les patients ayant un $IMC > 28 \text{ kg/m}^2$ ⁷⁰.
- Dans le cadre d'allogreffe de CSH pour le traitement de leucémie aiguë, Hadjibabie et al rapportent une OS et une survie sans leucémie qui ne diffèrent pas entre les patients obèses et les patients avec un IMC normal⁶⁸ tandis que Meloni et al concluent à une diminution de l'OS et de la survie sans maladie chez les patients obèses par rapport aux non obèses⁶⁹. Le même protocole est utilisé dans les études de Hadjibabaie et de Meloni. Cependant les auteurs utilisent des définitions différentes du surpoids et de l'obésité. D'après Meloni et al, l'obésité est définie par un $IMC \geq 27.8 \text{ kg/m}^2$ chez l'homme et un $IMC \geq 27.3 \text{ kg/m}^2$ chez la femme, tandis qu'Hadjibabaie et al utilisent la définition de l'obésité de l'OMS. De plus, l'effectif du

groupe « obèse » de l'étude de Meloni et al est faible (n=9) diminuant la puissance statistique.

Seul Vogl et al ont analysé l'impact des réductions des doses de melphalan chez les patients obèses atteints de myélome multiple et autogreffés : la réduction arbitraire de la dose de melphalan n'a pas d'impact sur la PFS, quelque soit la stratégie adoptée⁷¹.

En 2012, l'American Society of Blood Marrow Transplantation a réalisé une revue de la littérature afin de faire la synthèse des données concernant l'adaptation des doses d'anticancéreux chez les patients obèses devant recevoir une greffe de CSH. Compte tenu du peu de données existantes, le panel d'expert n'a pas émis de recommandations avec des niveaux de preuve, afin de déterminer les modalités d'adaptation de posologie des cytotoxiques chez l'obèse⁷². Sur la base de la revue de la littérature faite par l'American Society of Blood and Marrow Transplantation, la synthèse des adaptations posologiques sont résumées dans l'annexe 4.

3.5 CONCLUSION

Dans le cadre de la chimiothérapie conventionnelle, l'utilisation du TBW pour le calcul des doses de chimiothérapie chez l'obèse ne semble pas entraîner une sur-toxicité hématologique et non-hématologique que ce soit en oncologie solide ou en onco-hématologie. La réduction arbitraire des doses des agents anticancéreux semblent impacter le pronostic des patients obèses atteints de cancer du sein et de cancer colorectal par rapport aux patients obèses recevant des doses pleines. En hématologie, seule une étude rapporte une diminution de l'OS chez les patients obèses recevant des doses réduites en comparaison avec les patients obèses recevant des doses pleines⁶⁴. Les patients obèses atteints de LNH recevant des doses non plafonnées ont une survie similaire voir meilleure par rapport aux patients avec un IMC normal. Aucune étude n'a évalué l'impact des réductions arbitraires des doses chez le patient obèse atteint de LNH.

Les données concernant la sécurité d'emploi de doses non réduites dans le cadre d'une chimiothérapie de conditionnement chez le sujet obèse ne sont pas concluantes, d'un point de vu toxique ou pronostique. Il est difficile de conclure compte tenu du peu d'études présentes dans la littérature. De plus, ces études font appel à des protocoles différents pour le traitement de pathologies cancéreuses différentes. Les auteurs n'utilisent pas la même définition de l'obésité d'une étude à l'autre. Cependant, il est

légitime de se questionner sur la possibilité d'étendre les recommandations de l'ASCO aux chimiothérapies intensives.

**IMPACT DU PLAFONNEMENT DE LA SURFACE
CORPORELLE POUR LE CALCUL DES DOSES DE
CYTOTOXIQUES SUR LA SURVIE DES PATIENTS OBESES
ATTEINTS DE LYMPHOME DIFFUS A GRANDES CELLULES**

B

4.1 LYMPHOME DIFFUS A GRANDES CELLULES B

4.1.1 Définition

Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est la forme la plus fréquente de LNH. En effet, il représente environ 30% des lymphomes de l'adulte. Le LDGCB est dit secondaire lorsqu'il est consécutif à l'évolution d'un lymphome indolent. Les entités qui sont le plus susceptibles de se transformer en LDGCB sont : le lymphome lymphoplasmocytaire, la leucémie lymphoïde chronique, le lymphome folliculaire, le lymphome de la zone marginale et les lymphomes hodgkinien à prédominance lymphocytaire nodulaire. En cas de diagnostic en l'absence de lymphome connu, le LDGCB est dit de novo⁷³.

4.1.2 Epidémiologie

En France, on estime à 4096 nouveaux cas de LDGCB en 2012. Ce type de LNH touche préférentiellement les hommes (rapport homme/ femme de 2). L'âge médian de survenue est de 69 ans chez l'homme et de 74 ans chez la femme. L'incidence du LDGCB entre 1995 et 2012 a peu évolué en France avec cependant des différences selon le sexe. L'incidence tend à augmenter chez l'homme dans les catégories d'âge élevées (évolution du taux de 3.5 à 4.5%) tandis que l'incidence tend à diminuer chez la femme depuis 2005⁷⁴.

4.1.3 Diagnostic

4.1.3.1 Diagnostic clinique

Le diagnostic de LNH doit être évoqué devant des adénopathies superficielles persistantes généralement non douloureuses et non inflammatoires, une hépatomégalie ou une splénomégalie (en dehors d'un contexte connu), la découverte d'adénopathies profondes, des anomalies du bilan biologique avec un syndrome inflammatoire inexpliqué ou des anomalies de l'hémogramme. Des signes généraux (amaigrissement, sueurs nocturnes et fièvre) et des symptômes extra ganglionnaires liés à la localisation du lymphome peuvent également être retrouvés⁷⁵. Le LDGCB est un lymphome agressif : l'évolution est rapide, en quelques semaines ou quelques mois.

Lors du bilan initial, l'état général du patient est évalué grâce à l'échelle élaborée par Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) et s'exprime par l'indice Performance Status ou PS (Tableau 2).

Performance Status ECOG	
0	Asymptomatique
1	Symptomatique mais activités préservées
2	Travail impossible, alitement <50% du temps
3	Alitement >50% du temps
4	Alitement permanent

Tableau 2: Echelle d'activité selon l'ECOG

Le bilan d'extension, reposant sur des examens d'imagerie, permet d'identifier le stade de la maladie. La classification d'Ann Arbor permet de définir l'étendue de la maladie⁷⁶ (Figure 4).

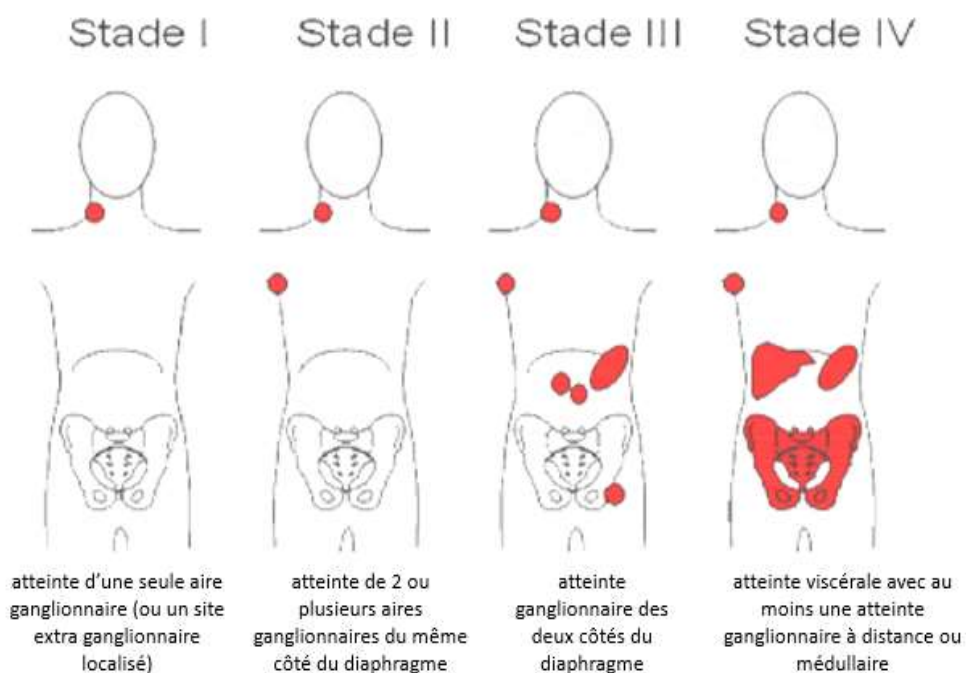


Figure 4: Classification d'Ann Arbor

La classification d'Ann Arbor peut être complétée de :

- La lettre A ; en l'absence de signes généraux (fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement de plus de 10%).
- La lettre B ; si au moins l'un des signes généraux est présent.
- La lettre E ; en cas d'atteinte extra ganglionnaire contiguë à une atteinte ganglionnaire.

4.1.3.2 Examen anatomo-pathologique

Le diagnostic de LDGCB est posé après analyse anatomopathologique d'un site ganglionnaire ou organe atteint. L'analyse cytologique montre une prolifération diffuse de cellules tumorales lymphocytaires de type centroblastiques, immunoblastiques ou anaplasiques, effaçant partiellement ou complètement l'architecture normale de l'organe ou du ganglion biopsié⁷⁷.

L'immunohistochimie a pour but de confirmer le phénotype B des cellules tumorales et permettre de poser un diagnostic selon la classification de l'OMS de 2008 des LDGCB (annexe 5)⁷⁸. Le panel d'expert de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) préconise donc la recherche des marqueurs suivants : CD20, CD79a, Bcl6, CD10, MYC, bcl2, Ki67, IRF4, CyclinD1, CD5, CD23.⁷⁸

L'analyse du profil d'expression génique de la cellule d'origine a permis d'identifier trois sous-types de LDGCB : le LDGCB de type centrofolliculaire (germinal-center ou GC), les LDGCB de type lymphocytes B activé (LDGCB-ABC) et les LDGCB de type 3⁷⁹. Les deux derniers types de LDGCB sont regroupés sous l'entité LDGCB non-GC. Les translocations des gènes Bcl-2, Bcl-6 et/ou MYC sont les plus fréquemment décrites dans le LDGCB. Les translocations des gènes Bcl-2 et MYC sont principalement retrouvés dans le LDGCB-GC tandis que la translocation du gène Bcl-6 est majoritairement retrouvée dans le LDGC non-GC⁸⁰.

4.1.4 Obésité et surpoids : facteur de risque de survenue du LDGCB

Les experts de la WCRF et de l'AICR n'ont pas donné de conclusion quant à l'association entre la surcharge pondérale et le risque d'hémopathie maligne. Depuis, de nombreuses études épidémiologiques ont évalué l'association entre le surpoids et l'obésité et l'incidence des lymphomes, et notamment le LDGCB.

4.1.4.1 Lien entre surcharge pondérale et LDGCB : études épidémiologiques

Deux méta-analyses rapportent une association positive entre le risque de LNH et la surcharge pondérale. La première rapporte que le surpoids augmente le risque de survenue de LNH de 7% (RR=1.07 IC95% [1.01 ; 1.14]). L'obésité est associée à une augmentation du risque de LNH de 20% (RR=1.20 IC95% [1.07 ; 1.34]). Le risque augmente avec le degré d'obésité. L'association ne diffère pas selon le sexe et la région géographique, même si celle-ci tend à être plus forte dans les études nord-américaines

qu'européennes⁸¹. Des résultats similaires sont retrouvés dans la seconde méta-analyse : l'augmentation de l'IMC de 5 unités augmente le risque de LNH de 7 % (RR=1.07 IC95% [1.04 ; 1.1]), quel que soit le sexe, la région géographique et après ajustement sur des facteurs de confusion (tabac, exercice physique)⁸². Les auteurs rapportent une association positive entre la surcharge pondérale et le risque de LDGCB avec une augmentation du risque de 13%⁸² à 40%⁸¹. Castillo et al rapportent une augmentation du risque de LDGCB de 14% chez les personnes en surpoids (RR=1.14 IC95% [1.04 ; 1.24]) et de 29% chez les personnes obèses (RR=1.29 IC95% [1.16 ; 1.43]). Les auteurs rapportent des disparités selon la région géographique : l'association entre l'IMC et l'incidence de LDGCB est positive dans les études américaines et asiatiques mais absente dans les études européennes⁸³. Une analyse poolée de 18 études cas-témoins ne rapporte pas d'association entre l'IMC et l'incidence de LNH. Après stratification par sous type histologique, les auteurs rapportent une association positive entre l'obésité de grade 3 (IMC>40kg/m²) et le risque de LDGCB (OR=1.80 IC 95% [1.24 ; 2.62])⁸⁴.

Dans la revue de la littérature faite par Sarkozy et al, les auteurs soulignent l'influence de l'IMC à différents âges (enfance, adolescence et jeune adulte (18-21 ans)) sur l'incidence des LNH et de ces différents sous types histologiques. Un IMC augmenté chez le jeune adulte serait un meilleur facteur prédictif du risque de survenue de LNH et de LDGCB que l'IMC au moment du diagnostic. Certains auteurs rapportent que cette association dépend du sexe tandis que d'autres ne rapportent pas de différence⁸⁵.

Les marqueurs d'adiposité abdominale (tour de taille, rapport tour de taille/tour de hanche) ne sont pas associés à une augmentation du risque de LNH⁸⁶.

En 2012, à l'échelle mondiale, les fractions des LNH survenus attribuables au surpoids et à l'obésité sont, respectivement, de 6% et 5% chez l'homme et la femme. La proportion varie selon la localisation géographique⁸⁷.

4.1.4.2 Mécanismes biologiques

Les mécanismes biologiques reliant le surpoids et l'obésité au risque de lymphome ne sont pas clairement établis. L'hyperinsulinisme, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoire et l'augmentation de la concentration d'IGF1 entraineraient des perturbations de la prolifération, de la différenciation et de l'apoptose des cellules hématopoïétiques⁸³. L'état inflammatoire de bas grade associé à l'obésité activerait certaines voies de signalisation dont la voie du NFκB, favorisant la lymphomagenèse B⁸⁸.

L'augmentation de la concentration d'IGF1 modulerait la prolifération des lignées cellulaires du lymphome de façon dose-dépendante⁸⁹. Certains auteurs rapportent que l'association entre le risque de LNH et l'IMC serait modulée par le polymorphisme de certains gènes impliqués dans la réparation de l'ADN⁹⁰ et dans l'expression des cytokines produites par les lymphocytes Th1 et Th2⁹¹.

Les données épidémiologiques sont en faveur d'une augmentation du risque de LNH avec un niveau de preuve probable²⁴. Un IMC élevé, notamment entre 18 et 21 ans, est dorénavant reconnu comme un facteur de risque du LDGCB⁷⁸.

4.1.5 Prise en charge

4.1.5.1 Facteurs pronostiques pré-thérapeutique

En 1993, l'International Prognostic Index (IPI) est introduit pour déterminer, dans une certaine mesure, l'évolution de la maladie et la stratégie thérapeutique à adopter. Il prend en compte 5 facteurs de risque : âge > 60 ans, taux de lactate deshydrogénase (LDH) supérieur à la normale, un stade III ou IV de la classification d'Ann Arbor, le nombre de localisations extra-ganglionnaires et un indice PS ≥ 2 . Pour les patients de moins de 60 ans, l'IPI ajusté à l'âge (age-adjusted IPI ou aaIPI) est calculé et prend en compte 3 facteurs de risque : un taux de LDH supérieur à la normale, le stade selon la classification d'Ann Arbor (stade III et IV) et un indice PS ≥ 2 . Le calcul de ces index se fait par la somme des différents facteurs de risque présents chez le malade⁷⁶. Les données de survie selon l'IPI et l'aaPI sont synthétisées dans le Tableau 3.

	Nombre de facteurs de risques	Survie globale estimée à 3 ans (IC 95%)
IPI		
Faible	0-1	91% (89-94%)
Faible intermédiaire	2	81% (73-86%)
Elevé-intermédiaire	3	65% (58-73%)
Elévé	4-5	59% (49-69%)
aaIPI (patient ≤60ans)		
Faible	0	98% (96-100%)
Faible intermédiaire	1	92% (87-95%)
Elevé-intermédiaire	2	75% (66-82%)
Elévé	3	

Tableau 3: Survie selon l'IPI et l'aa-IPI selon Tilly et al⁷⁸

La stratégie thérapeutique sera guidée par ces index, l'âge et la possibilité d'une intensification thérapeutique⁷⁸.

4.1.5.2 Recommandations de l'ESMO

La synthèse des protocoles décrits dans ce paragraphe sont synthétisés dans l'annexe 6.

Le traitement standard, de première ligne, du LDGCB repose sur une polychimiothérapie associant de la doxorubicine, du cyclophosphamide, de la vincristine et de la prednisone (CHOP), et une immunothérapie, le rituximab (R), anticorps anti-CD20. Une chimiothérapie plus intensive (R-ACVBP) peut être proposée selon le score IPI et l'âge du patient. Récemment, le panel d'expert de l'ESMO a mis à jour les recommandations de prise de en charge, en première ligne, du LDGCB (Tableau 4).

Patient < 60ans		
Risque faible (aaIPI=0), pas de bulky	Risque faible (aaIPI=0) présence de bulky, risque intermédiaire faible (aaIPI=1)	Risque intermédiaire élevé ou élevé (aaIPI≥2)
R-CHOP tous les 21 jours – 6 cycles (grade I A)	R-CHOP tous les 21 jours 6 cycles + radiothérapie au niveau des sites bulky (grade II B) R-ACVBP (4 cycles) + consolidation (grade I A)	Inclusion dans un essai clinique CHOP (6-8 cycles) + R (8 cycles) tous les 21 jours (grade III B) CHOP (6 cycles) + R (8 cycles) tous les 14 jours (grade I C) Chimiothérapie intensive à l'appréciation du médecin selon le patient : R-CHOEP 14 (6 cycles) ou R-ACVBP ou R-CHOP + chimiothérapie haute dose + autogreffe de CSH (grade II C)
Patient > 60 ans		
Patient 60-80 ans	Patient >80 ans sans dysfonction myocardique	Patient fragile, atteinte cardiaque
CHOP (6 à 8 cycles) + R (8 cycles) tous les 21 jours (grade I A) CHOP (6 cycles) + R (8 cycles) tous les 14 jours (grade I A) Si bulky : radiothérapie	R-miniCHOP tous les 21 jours – 6 cycles (grade III B)	R-C(X)OP tous les 21 jours-6 cycles (grade II C) Substitution de la doxorubicine par la gemcitabine ou l'étoposide ou la doxorubicine liposomale

Tableau 4 : Traitement de première ligne du LDGCB, selon Tilly et al⁷⁸

Une prophylaxie neuroméningée est recommandée chez les patients ayant un risque intermédiaire élevé ou élevé (notamment en cas de LDH élevée et d'atteinte de plus d'un site extra ganglionnaire) et chez les patients ayant une atteinte testiculaire, rénale ou surrénalienne. Elle consiste en 4 à 8 injections intrathécales de méthotrexate et/ou cytarabine⁹².

La prise en charge du LDGCB en rechute ou réfractaire n'est pas standardisée. Chez les patient de moins de 65-70 ans, la chimiothérapie de rattrapage repose sur une polychimiothérapie de type R-DHAP, R-ICE ou R-GDP suivie d'un conditionnement de type BEAM puis d'une autogreffe de CSH (grade II A). Chez les patients non éligibles à

la greffe, une chimiothérapie de rattrapage type R-GEMOX, R-DHAP, R-ICE ou R-GDP peut être proposée (grade III B). En cas de progression secondaire après une première rechute, une allogreffe de CSH peut être envisagée (grade III B). L'inclusion dans un essai clinique doit être encouragée⁷⁸.

À stade IPI comparable, les patients traités par R-CHOP et ayant un LDGCB-GC ont un meilleur pronostic que les patients recevant une chimiothérapie à base de R-CHOP et ayant un LDGCB-ABC⁹³. Même s'il n'existe pas de facteurs pronostiques moléculaires guidant la stratégie thérapeutique⁷⁷, des nouvelles associations d'agents chimiothérapeutiques ou de nouvelles molécules sont à l'étude afin d'évaluer leur sécurité d'emploi et leur efficacité selon le sous type moléculaire^{94;95}.

4.2 IMPACT DU PLAFONNEMENT DE LA SURFACE CORPORELLE DANS LES CHIMIOTHEAPIES DU LDGCB : ANALYSE POOLEE DE 4 ETUDES PROSPECTIVES MULTICENTRIQUES RANDOMISEES.

La surcharge pondérale est un facteur de risque du LDGCB. L'une des principales stratégies d'adaptation des posologies d'anticancéreux chez les personnes en surpoids ou obèse est le plafonnement de la SC lorsqu'elle est supérieure à 2m². Quelques études ont évalué l'impact de l'utilisation du TBW dans le calcul des doses de chimiothérapie sur la survie et la toxicité liée au traitement chez les patients obèses atteints de LDGCB. Aucune étude n'a évalué l'impact du plafonnement de la SC dans le calcul des doses de chimiothérapie du LDGCB sur la survie des patients ayant une SC>2m². L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact du plafonnement et du non-plafonnement de la SC sur la survie et la toxicité liée au traitement des patients ayant une SC>2.1m² atteints de LDGCB. Les critères de jugements sont les suivants :

- L'OS et la PFS afin d'évaluer l'influence du plafonnement et du non plafonnement de la SC sur le pronostic des patients.
- La mortalité liée au traitement afin d'identifier un excès de toxicité potentiel chez les patients avec une SC élevée dont les doses n'ont pas été plafonnées.

4.2.1 Matériels et méthodes

4.2.1.1 Études cliniques utilisées

Les données issues de trois études cliniques du Lymphoma study Association (LYSA) et une étude clinique du Groupe Ouest Est des leucémies aiguës et des autres maladies du sang (GOELAMS) ont été utilisées :

- LNH 98-5 : étude randomisée multicentrique comparative évaluant la sécurité et l'efficacité d'une polychimiothérapie de type R-CHOP administrée tous les 21 jours *versus* une polychimiothérapie de type CHOP administrée tous les 21 jours. Les patients âgés de 60 à 80 ans présentant un LDGCB CD20+ naïf ont été inclus dans l'étude clinique⁹⁶.
- GOELAMS-075 : étude comparative multicentrique évaluant l'intérêt d'une chimiothérapie intensive (2 cures R-CEEP puis consolidation par rituximab, méthotrexate et cytarabine sous cutané) suivi d'une chimiothérapie de conditionnement de type BEAM et autogreffe de CSH chez les patients âgés de 18 à 60 ans présentant un LDGCB de mauvais pronostic non précédemment traité par rapport une chimiothérapie de type R-CHOP 14 (8 cycles)⁹⁷.

- Etude LNH 03-2B : étude randomisée multicentrique comparative évaluant l'efficacité et la sécurité d'une polychimiothérapie de type R-ACVBP *versus* une polychimiothérapie de type R-CHOP administrés tous les 14 jours. Les patients âgés entre 18 et 59 ans présentant un LDGCB CD20+ naïf avec un aaIPI=1 étaient inclus dans l'étude clinique⁹⁸.
- LNH03-6B : étude randomisée, multicentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'une chimiothérapie R-CHOP administrée tous les 14 jours par rapport à une administration tous les 21 jours chez les patients de 66 à 80 ans ayant un LDGCB CD20+ non précédemment traité⁹⁹.

Ces études ont fait l'objet de publications antérieures^{96;97;98;99}. L'utilisation des données issues de ces études cliniques ont fait l'objet d'une validation par le comité scientifique du Lymphoma Academic Research Organisation (LYSARC).

4.2.1.2 Méthodes

Une SC théorique a été calculée à partir du poids et de la taille des patients à l'inclusion à l'aide de la formule de Mosteller. A partir des doses administrées aux patients et de la posologie prévue dans le protocole, une SC observée a été calculée. Nous avons établi une surface corporelle à 2.1m² comme valeur limite pour la SC théorique et la SC observée. En effet, une pratique courante de réduction des doses de chimiothérapie chez l'obèse est de plafonner la SC à 2m² ^{2;3}. Si un patient a une SC>2,1m² et que celle-ci est plafonnée à 2m², il recevra donc moins de 95% de la dose prévue. Rosner et al rapportent que les patients obèses recevant moins de 95% de la dose théorique ont une survie sans maladie diminuée⁴⁷. Compte tenu de la préoccupation de la cardiotoxicité de la doxorubicine chez les patients obèses recevant des doses non réduites d'anthracycline¹⁰⁰ et de l'impact de l'exposition des anthracycline et du rituximab sur le pronostic des patients atteints de LDGCB¹⁰¹, nous avons calculé les SC observées selon la dose de doxorubicine et la dose de rituximab. Trois groupes ont été définis :

- SC<2.1m²
- SC≥2.1m² cappée (SC théorique ≥2.1m² et SC observée <2.1m²)
- SC≥2.1m² non cappée (SC théorique ≥2.1m² et SC observée ≥2.1m²).

Deux analyses ont été réalisées : l'une sur la population traitée par doxorubicine et l'autre sur la population traitée par rituximab.

Les critères d'exclusion ont été : l'absence d'information sur le poids et/ou la taille à l'inclusion du patient (impossibilité de calculer la SC théorique), absence d'information sur la dose de doxorubicine ou de rituximab administrée (impossibilité de calculer la SC observée), administration d'une anthracycline autre que la doxorubicine, patients n'ayant pas reçu de rituximab (uniquement pour l'analyse sur la population traitée par rituximab). Les sélections des patients pour analyse selon la dose de doxorubicine et du rituximab sont synthétisées dans la Figure 5 et la Figure 6 respectivement.

La survie sans progression a été calculée de la date de randomisation à la date de progression, rechute ou de décès. La survie globale a été calculée de la date de randomisation à la date de décès, toutes causes confondues. La mortalité liée au traitement correspond au décès du patient en relation avec le traitement cytotoxique.

Afin de comparer la mortalité liée au traitement entre les trois groupes selon la dose de doxorubicine, un test de χ^2 a été réalisé. La méthode de Kaplan Meier a été utilisée pour estimer les courbes d'OS et de PFS. La comparaison des données d'OS et de PFS a été faite par un test de Logrank. Les hazard ratio (HR), ainsi que les intervalles de confiance à 95% (95% IC) ont été calculés. Afin d'identifier les facteurs ayant une influence sur l'OS et la PFS, une analyse multivariée a été réalisée. Cette analyse a été faite à l'aide d'un modèle paramétrique pour distribution car certaines caractéristiques ne respectaient pas les conditions nécessaires pour l'utilisation d'un modèle de Cox. L'ajustement de l'OS et de la PFS sur le score aaIPI et le sexe a été réalisé à l'aide d'un modèle de Cox. Les tests statistiques sont bilatéraux. La valeur de p pour déterminer la limite de significativité est $p < 0.05$. L'ensemble des tests statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel SAS 9.2 par un biostatisticien du LYSARC.

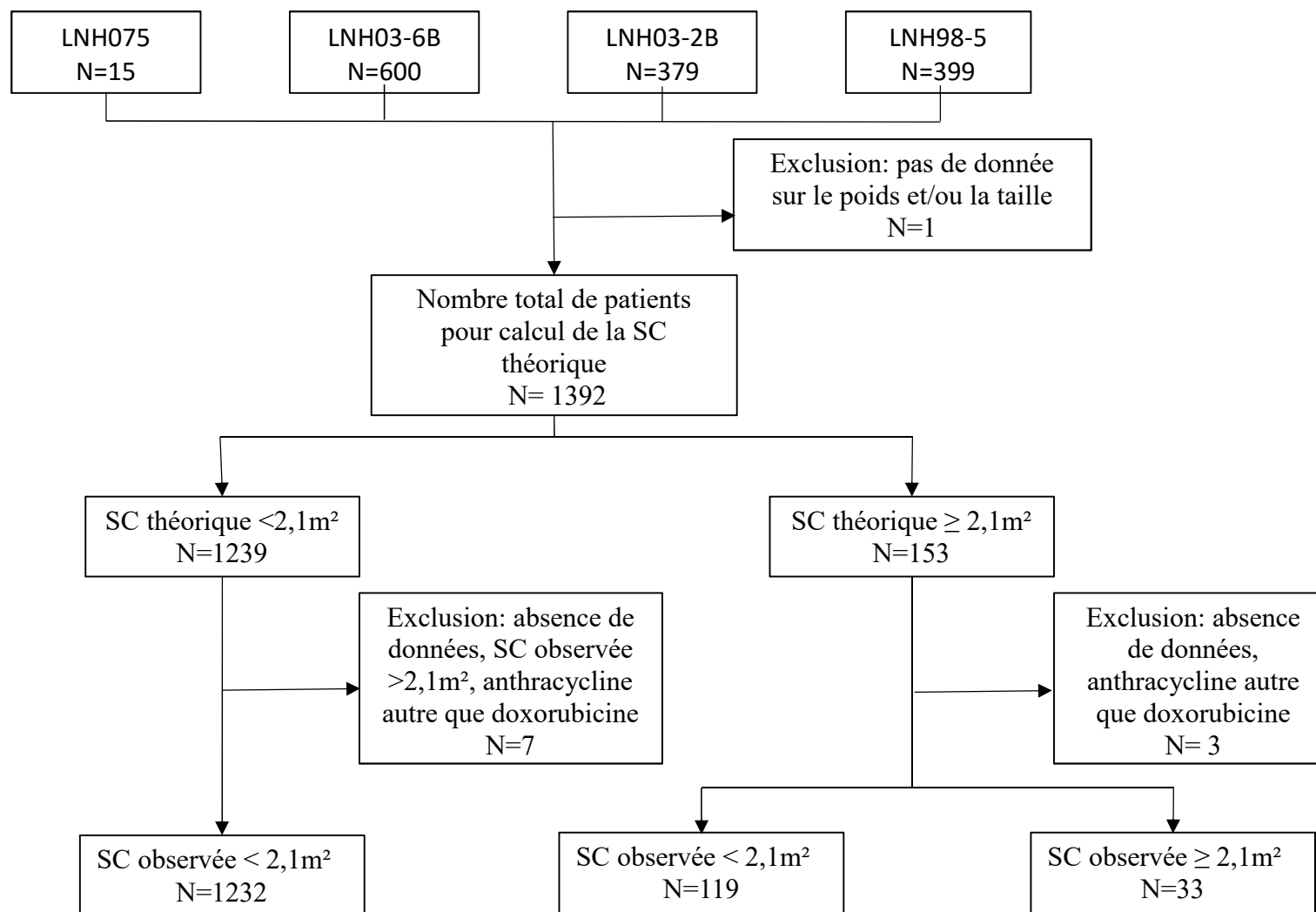


Figure 5 : Sélection des patients selon la dose de doxorubicine

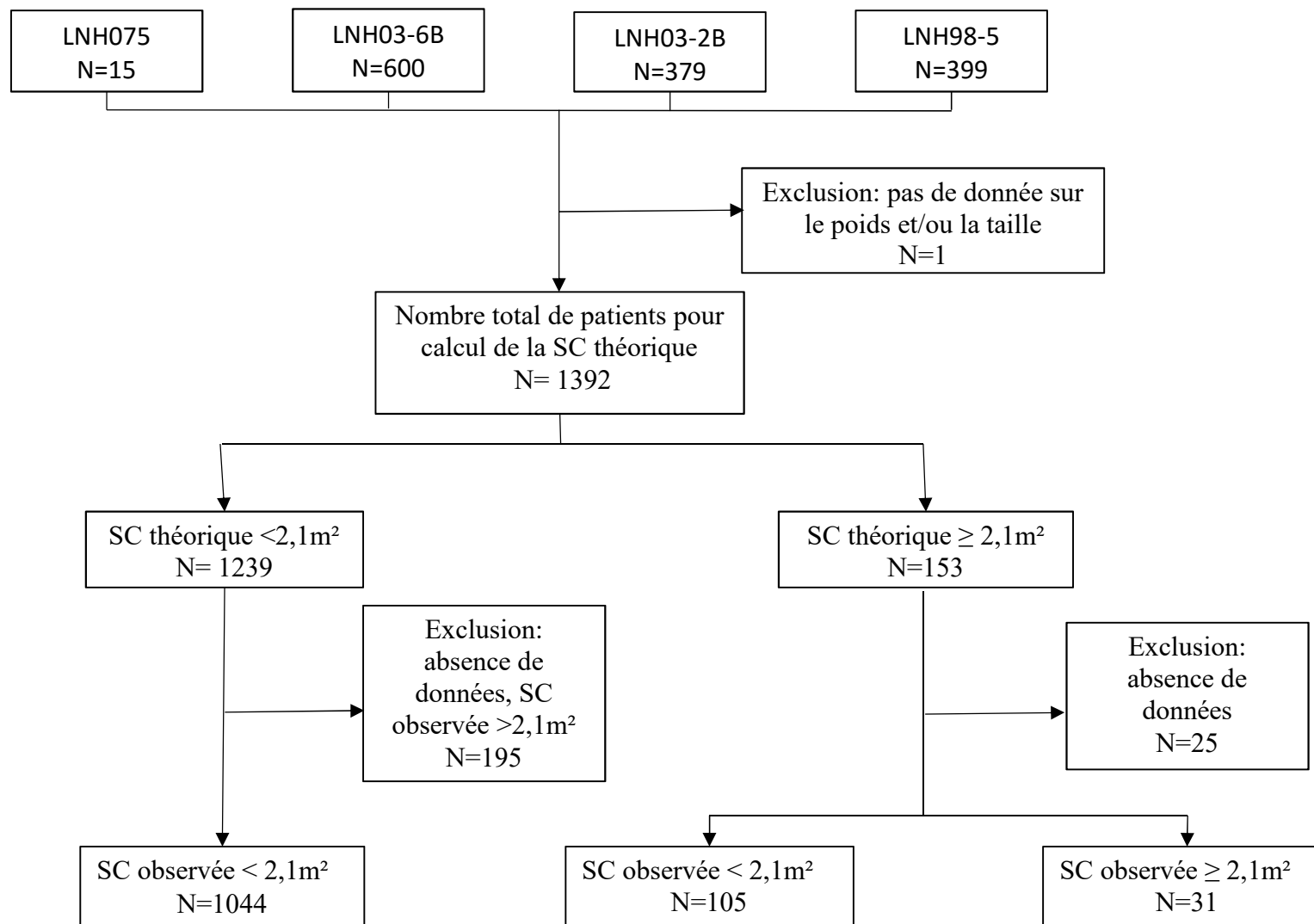


Figure 6 : Sélection des patients selon la dose de rituximab

4.2.2 Résultats

4.2.2.1.1 Selon la dose de doxorubicine

4.2.2.1.1.1 *Caractéristiques des patients*

Un total de 1384 patients ont été inclus dans l'analyse : 89% (n=1232) des patients ont une SC inférieure à 2.1m^2 (groupe $\text{SC} < 2.1\text{m}^2$), 8.6% (n=119) des patients ont une SC supérieure ou égale à 2.1m^2 et ont reçu une dose plafonnée de chimiothérapie (groupe $\text{SC} \geq 2.1\text{m}^2$ cappée) et 2.4% (n=33) des patients ont une SC supérieure ou égale à 2.1m^2 et ont reçu une dose non plafonnée de cytotoxique (groupe $\text{SC} \geq 2.1\text{m}^2$ non cappée). Le groupe de patients ayant une $\text{SC} < 2.1\text{m}^2$ est plus âgé, a une proportion plus importante de femme, un IMC plus bas, un score aaIPI plus élevé et une plus grande proportion de patients de ce groupe ont des symptômes B, comparativement aux patients avec une $\text{SC} \geq 2.1\text{m}^2$ (cappée ou non cappée). Dans le groupe $\text{SC} < 2.1\text{m}^2$, 41.2% des patients ont un IMC supérieur à $25\text{kg}/\text{m}^2$. Les groupes sont comparables pour les variables suivantes : l'atteinte cérébrale, le stade d'Ann Arbor et le nombre de sites extra ganglionnaires atteints. Les caractéristiques des patients sont synthétisées dans le Tableau 5.

Variable	SC<2.1m² N=1232	SC≥2.1m² cappée N=119	SC≥2.1m² non cappée N=33	Valeur p
Age N(%)				
<60 ans	320 (26%)	53 (44.5%)	16 (48.5%)	p<0.001
≥60 ans	912 (74%)	66 (55.5%)	17 (51.5%)	
Sexe N(%)				
Femme	607 (49.3%)	12 (10.1%)	2 (6.1%)	p<0.001
Homme	625 (50.7%)	107 (89.9%)	31 (93.9%)	
IMC N(%)				
<18.5kg/m²	45 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	p<0.001
18.5-25 kg/m²	679 (55.1%)	4 (3.4%)	3 (9.1%)	
>25kg/m²	508 (41.2%)	115 (96.6%)	30 (90.9%)	
Stade Ann Arbor N(%)				
I -II	289 (23.5%)	25 (21.0%)	9 (27.3%)	p=0.720
III-IV	943 (76.5%)	94 (79%)	24 (72.7%)	
Score aaIPI N(%)				
0-1	653 (53%)	74 (62.2%)	23 (69.7%)	p=0.031
>1	579 (47%)	45 (37.8%)	10 (30.3%)	
Nombre de site extra ganglionnaire N(%)				
≤1	679 (55.1%)	72 (60.5%)	20 (60.6%)	p=0.448
>1	553 (44.9%)	47 (39.5%)	13 (39.4%)	
Symptôme B N(%)				
Non	786 (63.8%)	95 (79.8%)	27 (81.8%)	p<0.001
Oui	446 (36.2%)	24 (20.2%)	6 (18.2%)	
Atteinte du système nerveux central(%)				
Oui	2 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	p=0.366
Non	1032 (83.8%)	108 (90.8%)	27 (81.8%)	
Non évaluée	198 (16.1%)	11 (9.2%)	6 (18.2%)	
Stratégie thérapeutique N(%)				
CHOP-21	183 (14.9%)	10 (8.4%)	3 (9.1%)	p=0.365
R-CHOP-21	604 (49.0%)	61 (51.3%)	15 (45.5%)	
R-ACVBP-14	168 (13.6%)	22 (18.5%)	6 (18.2%)	
R-CHOP-14	277 (22.5%)	26 (21.8%)	9 (27.3%)	

Tableau 5: Caractéristiques de la population (selon la dose de doxorubicine)

CHOP-21 : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone administrés tous les 21 jours.

R-CHOP-21 : rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone administrés tous les 21 jours.

R-CHOP 14 : rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone administrés tous les 14 jours.

R-ACVBP-14 : rituximab, doxorubicine, vindésine, bléomycine, prednisone administrés tous les 14 jours

4.2.2.1.1.2 Toxicité liée au traitement

L'incidence de la mortalité liée au traitement ne diffère pas entre les 3 groupes (3.9% pour le groupe SC<2.1m², 6.7% pour le groupe SC≥2.1m² cappée et 6.1% pour le groupe SC≥2.1m² non cappée, p=0.293).

4.2.2.1.1.3 Survie

La durée médiane de l'OS est de 113.1 mois pour le groupe $SC \geq 2.1m^2$ cappée, de 106.5 mois pour le groupe de patients $SC < 2.1m^2$ et de 93.1 mois pour le groupe $SC \geq 2.1m^2$ non cappée. La durée médiane de la PFS est de 78.7 mois pour le groupe $SC < 2.1m^2$, 75.9 mois pour le groupe $SC \geq 2.1m^2$ cappée et de 57.9 mois pour le groupe $SC \geq 2.1m^2$ non cappée. L'OS et la PFS ne diffèrent pas de façon significative entre les 3 groupes (logrank $p=0.8640$ et $p=0.4814$, respectivement). L'estimation des courbes de l'OS et de la PFS sont représentées sur la Figure 7 et la Figure 8 respectivement.

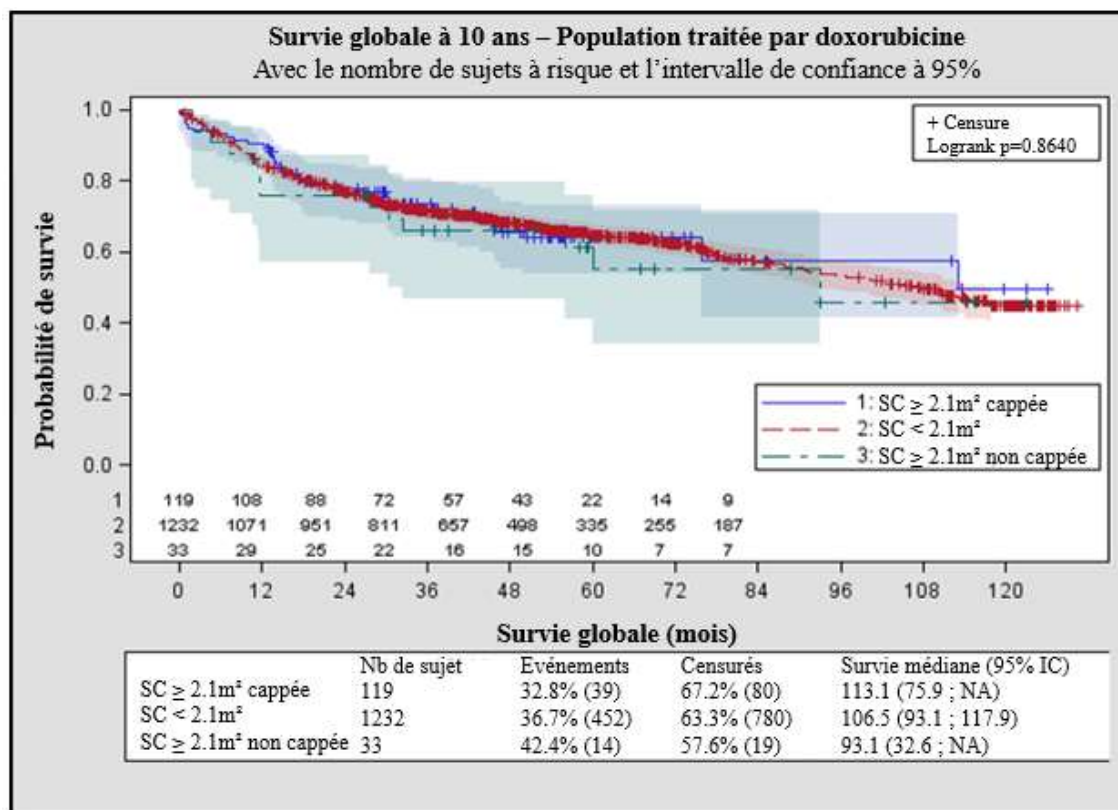


Figure 7 : Survie globale à 10 ans selon la surface corporelle ($SC < 2.1m^2$ versus $SC \geq 2.1m^2$) et la stratégie d'adaptation de la dose de doxorubicine chez les patients ayant une $SC \geq 2.1m^2$ (SC cappée versus SC non cappée)

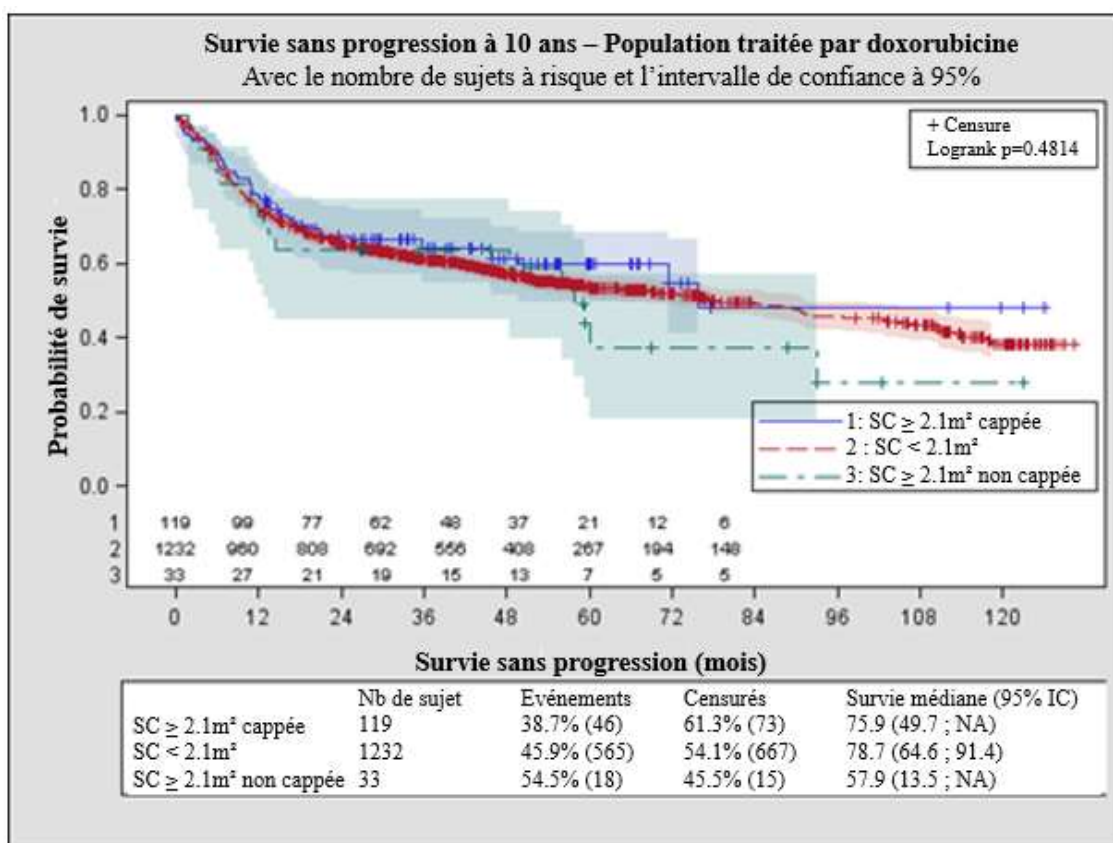


Figure 8: Survie sans progression à 10 ans selon la surface corporelle (SC $<2.1m^2$ versus SC $\geq 2.1m^2$) et la stratégie d'adaptation de dose de doxorubicine chez les patients ayant une SC $\geq 2.1m^2$ (SC cappée versus SC non cappée)

L'analyse des HR de mortalité et de progression retrouve une tendance à une augmentation du risque dans le groupe SC $\geq 2.1m^2$ non cappée par rapport au groupe SC $<2.1m^2$ (Tableau 6).

	N	Survie globale (OS)		Survie sans progression (PFS)	
		HR 95% IC	p	HR 95% IC	p
SC $<2.1m^2$ ref	1232	1	-	1	-
SC $\geq 2.1m^2$ cappée	119	0.965 [0.696 ; 1.339]	0.832	0.866 [0.641 ; 1.170]	0.348
SC $\geq 2.1m^2$ non cappée	33	1.141 [0.670 ; 1.943]	0.626	1.187 [0.742 ; 1.897]	0.474

Tableau 6: Survie globale et sans progression selon la stratégie d'adaptation de dose de la doxorubicine

En analyse multivariée, les facteurs qui améliorent de façon significative l'OS et la PFS sont : un score aaIPI ≤ 1 , un stade d'Ann Arbor III à IV, l'absence de symptômes B, un âge inférieur à 60 ans et le sexe féminin. L'IMC n'influence pas l'OS, ni la PFS. L'OS est améliorée en cas d'absence de site extra ganglionnaire ($p=0.0465$), sans avoir d'impact sur la PFS (Tableau 7).

Caractéristiques testées	Survie globale		Survie sans progression	
	Coefficient β estimé (95%IC)	p	Coefficient β estimé (95%IC)	p
Score aaIPI 0-1	1.2074 [0.8664 ; 1.5483]	<0.0001	1.0753 [0.7583 ; 1.3924]	<0.0001
Nombre de site extra ganglionnaire <1	0.3048 [0.0047 ; 0.6048]	0.0465	0.1759 [-0.1083 ; 0.4600]	0.2251
Stade d'Ann Arbor I-II	-0.8007 [-1.2027 ; -0.3987]	<0.0001	-0.6288 [-0.9952 ; -0.2624]	0.0008
Symptôme B Non	0.4602 [0.1920 ; 0.7284]	0.0008	0.3467 [0.0905 ; 0.6030]	0.008
Sexe Femme	0.3517 [0.0932 ; 0.6102]	0.007	0.4046 [0.1601 ; 0.6491]	0.001
Age <60 ans	0.8955 [0.5058 ; 1.2853]	<0.001	0.6804 [0.3357 ; 1.0251]	0.0001
IMC ≤ 25 kg/m ²	0.1839 [-0.0719 ; 0.4396]	0.1588	0.1464 [-0.0955 ; 0.3882]	0.2357

Tableau 7 : Analyse multivariée selon un modèle paramétrique (loi log normale) des facteurs influençant la survie globale et la survie sans progression dans la population traitée par doxorubicine

Après ajustement sur le score aaIPI ou le sexe, le plafonnement de la SC à 2m² pour le calcul des doses de doxorubicine n'a pas d'impact sur l'OS et la PFS (Tableau 8).

	Survie globale		Survie sans progression	
	HR (95%IC)	p	HR (95%IC)	p
Ajustement selon le sexe				
SC<2.1m ²	1.13 [0.809 ; 1.58]	0.472	1.264 [0.93 ; 1.717]	0.135
SC≥2.1m ² cappée	1	-	1	-
SC≥2.1m ² non cappée	1.168 [0.634 ; 2.151]	0.619	1.351 [0.783 ; 2.33]	0.279
Ajustement selon le score aaIPI				
SC<2.1m ²	0.949 [0.684 ; 1.317]	0.754	1.060 [0.784 ; 1.432]	0.706
SC≥2.1m ² cappée	1	-	1	-
SC≥2.1m ² non cappée	1.152 [0.625 ; 2.123]	0.649	1.347 [0.781 ; 2.324]	0.284

Tableau 8 : Impact du plafonnement de la SC sur la survie globale et sans progression, après ajustement selon le sexe et le score aaIPI (population traitée par doxorubicine)

Cependant, le groupe SC≥2.1m² non cappée tend à avoir une OS et une PFS plus péjorative que le groupe SC≥2.1m² cappée. Des résultats similaires sont retrouvés chez les patients avec une SC<2.1m² seulement après ajustement selon le score sexe. En effet, après ajustement selon le score aaIPI, les patients avec une SC<2.1m² et les patients du groupe SC≥2.1m² cappée ont une OS et une PFS similaires (Tableau 8).

4.2.2.1.2 Selon la dose de rituximab

4.2.2.1.2.1 Caractéristiques des patients

Un total de 1180 patients ont été inclus dans l'analyse : 88.5% (n=1044) des patients ont une SC inférieure à 2.1m² (groupe SC<2.1m²), 8.9% (n=105) des patients ont une SC supérieure ou égale à 2.1m² et ont reçu une dose plafonnée de chimiothérapie (groupe SC≥2.1m² cappée) et 2.6% (n=31) des patients ont une SC supérieure ou égale à 2.1m² et ont reçu une dose non plafonnée de cytotoxique (groupe SC≥2.1m² non cappée). Le groupe de patients avec une SC<2.1m² est plus âgé, a une proportion plus importante de femme, a un IMC moins élevé, un score aaIPI plus élevé, plus de symptômes B que les patients ayant une SC≥2.1m². Les patients du groupe SC≥2.1m² non cappée ont une maladie moins étendue et une plus grande proportion de patients de ce groupe sont traités par le protocole R-ACVBP que les patients des groupes SC<2.1m² et SC≥2.1m² cappée. Les caractéristiques des patients sont synthétisées dans le Tableau 9.

Variable	SC<2.1m² N=1044	SC≥2.1m² cappée N=105	SC≥2.1m² non cappée N=31	Valeur p
Age N(%)				
<60 ans	315 (30.2%)	47 (44.8%)	19 (61.3%)	p<0.001
≥60 ans	729 (69.8%)	58 (55.2%)	12 (38.7%)	
Sexe N(%)				
Femme	518 (49.6%)	9 (8.6%)	5 (16.1%)	p<0.001
Homme	526 (50.4%)	96 (91.4%)	26 (83.9%)	
IMC N(%)				
<18.5kg/m²	42 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	p<0.001
18.5-25 kg/m²	578 (55.4%)	4 (3.8%)	4 (12.9%)	
>25kg/m²	424 (40.6%)	101 (96.2%)	27 (87.1%)	
Stade Ann Arbor N(%)				
I -II	246 (23.6%)	22 (21%)	14 (45.2%)	p=0.016
III-IV	798 (76.4%)	83 (79%)	17 (54.8%)	
Score aaIPI N(%)				
0-1	575 (55.1%)	70 (66.7%)	25 (80.6%)	p=0.002
>1	469 (44.9%)	35 (33.3%)	6 (19.4%)	
Nombre de site extra ganglionnaire N(%)				
≤1	585 (56%)	62 (59%)	24 (77.4%)	p=0.054
>1	459 (44%)	43 (41%)	7 (22.6%)	
Symptôme B N(%)				
Oui	377 (36.1%)	23 (21.9%)	7 (22.6%)	p=0.005
Non	667 (63.9%)	82 (78.1%)	24 (77.4%)	
Atteinte du système nerveux central N(%)				
Oui	2 (0.2%)	0 (0%)	0 (0%)	p=0.209
Non	942 (90.2%)	101 (96.2%)	26 (83.9%)	
Non évaluée	100 (9.6%)	4 (3.8%)	5 (16.1%)	
Stratégie thérapeutique N(%)				
R-CHOP-21	603 (57.8%)	62 (59%)	15 (48.4%)	p=0.010
R-ACVBP-14	164 (15.7%)	20 (19%)	12 (38.7%)	
R-CHOP-14	277 (26.5%)	23 (21.9%)	4 (12.9%)	

Tableau 9 : Caractéristiques de la population (selon la dose de rituximab)

R-CHOP-21 : rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone administrés tous les 21 jours.

R-CHOP 14 : rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone administrés tous les 14 jours.

R-ACVBP-14 : rituximab, doxorubicine, vindésine, bléomycine, prednisone administrés tous les 14 jours

4.2.2.1.2.2 Survie

La durée médiane de l'OS à 10 ans n'est pas atteinte pour les 3 groupes. La durée médiane de la PFS à 10 ans n'est pas atteinte pour le groupe $SC \geq 2.1m^2$ cappée. Elle est de 91.4 mois pour le groupe $SC < 2.1m^2$ et 71.5 mois pour le groupe $SC \geq 2.1m^2$ non cappée. L'OS et la PFS ne diffèrent pas de façon significative entre les 3 groupes (logrank $p=0.6550$ et $p=0.8342$). L'estimation des courbes de l'OS et de la PFS sont représentées sur la Figure 9 et la Figure 10 respectivement.

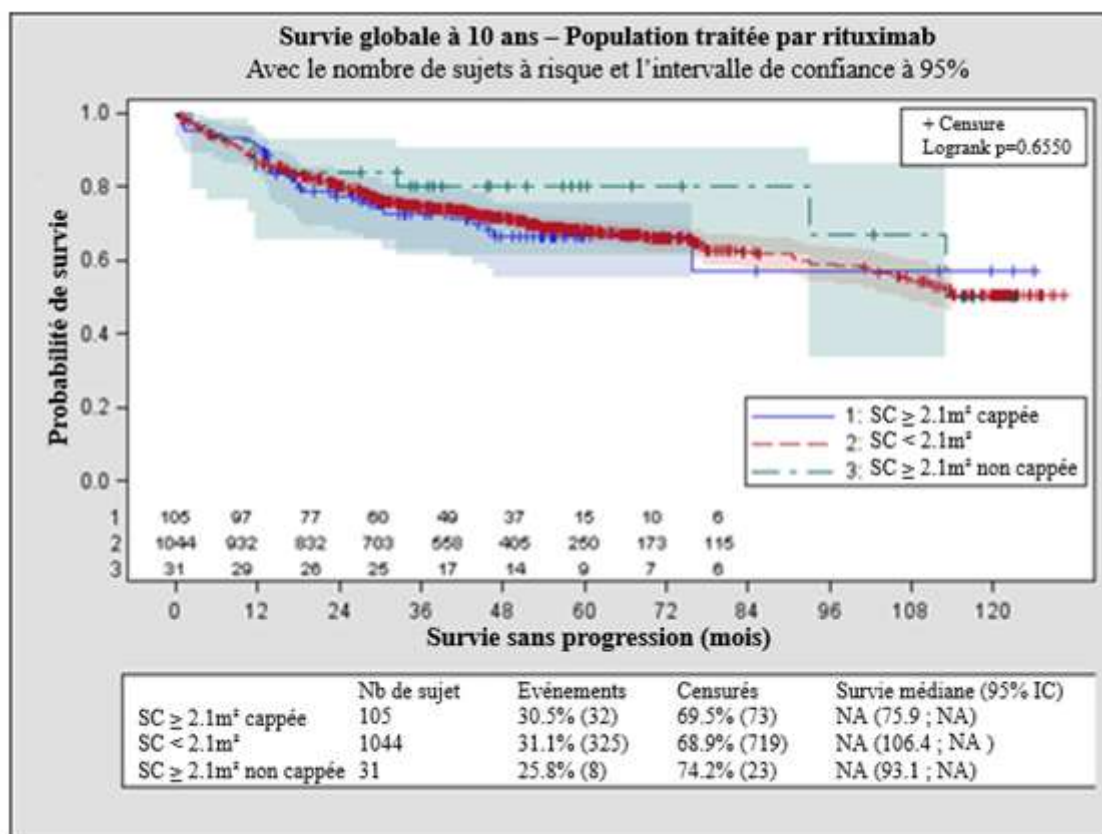


Figure 9 : Survie globale à 10 ans selon la surface corporelle ($SC < 2.1m^2$ versus $SC \geq 2.1m^2$) et la stratégie d'adaptation de la dose de rituximab chez les patients ayant une $SC \geq 2.1m^2$ (SC cappée versus SC non cappée)

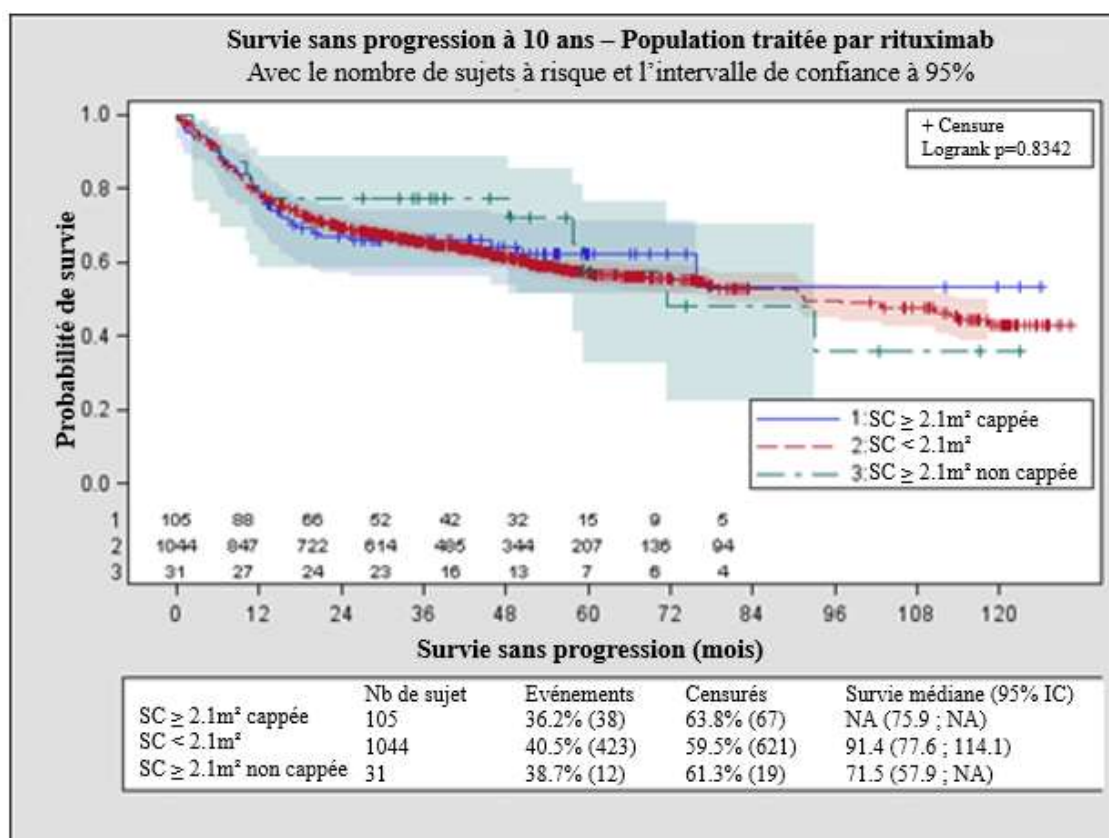


Figure 10: Survie sans progression à 10 ans selon la surface corporelle ($SC < 2.1m^2$ versus $SC \geq 2.1m^2$) et la stratégie d'adaptation de la dose de rituximab chez les patients ayant une $SC \geq 2.1m^2$ (SC cappée versus SC non cappée)

L'analyse des HR de mortalité et de progression montre une tendance à une diminution du risque dans le groupe $SC \geq 2.1m^2$ non cappée par rapport au groupe $SC < 2.1m^2$ (Tableau 10).

	N	Survie globale (OS)		Survie sans progression (PFS)	
		HR 95% IC	p	HR 95% IC	p
SC $< 2.1m^2$ ref	1044	1	-	1	-
SC $\geq 2.1m^2$ cappée	105	1.060 [0.737 ; 1.525]	0.752	0.936 [0.672 ; 1.305]	0.696
SC $\geq 2.1m^2$ non cappée	31	0.739 [0.367 ; 1.491]	0.399	0.870 [0.490 ; 1.544]	0.634

Tableau 10: Survie globale et sans progression selon la stratégie d'adaptation de dose de rituximab

En analyse multivariée, dans la population traitée par rituximab, les facteurs associés à une meilleure OS et PFS sont : un score aaIPI ≤ 1 , un stade Ann Arbor III-IV, le sexe féminin et un âge inférieur à 60 ans. L'IMC et le nombre de site extra ganglionnaire atteints n'ont pas d'influence sur l'OS et la PFS. L'absence de symptôme B est associée à une meilleure OS mais n'a pas d'impact sur la PFS (Tableau 11).

Caractéristiques testées	Survie globale		Survie sans progression	
	Coefficient β estimé (95%IC)	p	Coefficient β estimé (95%IC)	p
Score aaIPI 0-1	1.3381 [0.9277 ; 1.7484]	<0.0001	1.1653 [0.7943 ; 1.5364]	<0.0001
Nombre de site extra ganglionnaire <1	0.1857 [-0.1753 ; 0.5467]	0.313	0.0798 [-0.2523 ; 0.4119]	0.637
Stade d'Ann Arbor I-II	-0.7402 [-1.2131; -0.2672]	0.002	-0.5218 [-0.9409; - 0.1027]	0.014
Symptôme B Non	0.4131 [0.0968 ; 0.7294]	0.010	0.2658 [-0.0293 ; 0.5608]	0.077
Sexe Femme	0.3260 [0.0195 ; 0.6325]	0.037	0.3936 [0.1111 ; 0.6761]	0.006
Age <60 ans	0.6771 [0.2337 ; 1.1204]	0.002	0.4292 [0.0422 ; 0.8161]	0.029
IMC $\leq 25 \text{ kg/m}^2$	0.1281 [-0.1748; 0.4311]	0.4071	0.1301 [-0.1491; 0.4094]	0.361

Tableau 11 : Analyse multivariée selon un modèle paramétrique (loi log normale) des facteurs influençant la survie globale et la survie sans progression dans la population traitée par rituximab

Après ajustement sur le score aaIPI ou le sexe, le plafonnement de la surface corporelle à 2m² pour le calcul des doses du rituximab n'a pas d'impact sur l'OS et la PFS (Tableau 12).

	Survie globale		Survie sans progression	
	HR (95%IC)	p	HR (95%IC)	p
Ajustement selon le sexe				
SC<2.1m ²	1.026 [0.707 ; 1.49]	0.892	1.173[0.835 ; 1.648]	0.357
SC≥2.1m ² cappée	1	-	1	-
SC≥2.1m ² non cappée	0.706 [0.325 ; 1.534]	0.379	0.943 [0.493 ; 1.806]	0.860
Ajustement selon le score aaIPI				
SC<2.1m ²	0.815 [0.566 ; 1.173]	0.2708	0.942 [0.675 ; 1.314]	0.725
SC≥2.1m ² cappée	1	-	1	-
SC≥2.1m ² non cappée	0.736 [0.339; 1.598]	0.438	0.959 [0.501 ; 1.836]	0.899

Tableau 12 : Impact du plafonnement de la SC sur la survie globale et sans progression, après ajustement selon le sexe et le score aaIPI (population traitée par rituximab)

Après ajustement sur le score aaIPI ou le sexe, une tendance à une meilleure OS est observée dans le groupe SC≥2.1m² non cappée par rapport au groupe SC≥2.1m² cappée. Cette tendance n'est pas retrouvée dans l'analyse des hazard ratio de progression. Après ajustement selon le sexe ou le score aaIPI, l'OS et la PFS sont similaires chez les patients avec une SC<2.1m² comparativement aux patients avec une SC≥2.1m² et recevant une dose réduite de rituximab (Tableau 12).

4.2.3 Discussion

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact du plafonnement et du non plafonnement de la SC pour le calcul des doses de doxorubicine et de rituximab sur la mortalité liée au traitement, l'OS et la PFS chez les patients adultes atteints de LDGCB ayant une $SC \geq 2.1m^2$.

Dans notre cohorte, 40.2% et 40.6% de la population traitée par doxorubicine et rituximab ont un $IMC > 25kg/m^2$ et une $SC < 2.1m^2$. Dans l'étude de Verbracken et al, les patients avec un IMC normal ont une valeur moyenne de SC inférieure à $2m^2$ ($1.74m^2 \pm 0.16m^2$), les patients obèses ont une SC moyenne supérieure à $2m^2$ ($2.22m^2 \pm 0.23m^2$), quelque soit la formule utilisée pour le calcul de la SC. La valeur moyenne de la SC chez les patients en surpoids est de $2m^2 \pm 0.16m^2$ ¹⁰². La valeur de la SC est peu prédictive de la valeur l'IMC notamment chez les personnes en surpoids. Cette observation est retrouvée dans notre étude.

Dans notre étude, l'incidence de la mortalité liée au traitement ne diffère pas de façon significative entre les groupes mais tend à être plus importante chez les patients ayant un $SC \geq 2.1m^2$, quelque soit la stratégie de dose adoptée (3.9% pour le groupe $SC < 2.1m^2$, 6.7% pour le groupe $SC \geq 2.1m^2$ cappée et 6.1% pour le groupe $SC \geq 2.1m^2$ non cappée, $p=0.293$). De nombreuses études ont évalué l'incidence des toxicités hématologiques et non hématologiques chez les patients en surcharge pondérale atteints de LNH : l'utilisation du poids corporel pour le calcul des doses de chimiothérapie ne semble pas majorer l'incidence de ces toxicités^{52;53;54;65}. Selon Ganti et al, la mortalité liée au traitement est diminuée chez les patients obèses ($IMC > 30kg/m^2$) recevant une chimiothérapie calculée sur la base du poids réel. De même, l'incidence de la mortalité liée au traitement tend à être diminuée chez les patients en surpoids, sans atteindre la limite de significativité⁵⁴. Cependant, il est difficile de comparer nos résultats à ces études. En effet, dans ces études, les patients ont été répartis selon l'IMC tandis que la population de notre étude a été répartie selon la SC ($SC < 2.1m^2$ versus $SC \geq 2.1m^2$) et la stratégie d'adaptation pour les patients avec une $SC \geq 2.1m^2$ (plafonnement ou non de la SC à $2m^2$). Cette tendance à la surmortalité chez les patients ayant une $SC \geq 2.1m^2$ observée dans notre étude pourrait être due au déséquilibre d'effectif entre les groupes et au faible effectif dans le groupe $SC \geq 2.1m^2$ non cappée. De plus, l'influence de facteurs confondant tels que le PS, l'âge, les comorbidités associées et le protocole de chimiothérapie ne peut pas être exclu.

Dans notre étude, le plafonnement de la SC pour le calcul des doses de doxorubicine et de rituximab n'a pas d'impact sur l'OS et la PFS, sans ajustement et après ajustement sur le sexe ou le score aaIPI. Des résultats similaires ont été rapportés par Kempf et al : le plafonnement de la SC à 2m² pour le calcul des dose de chimiothérapie n'a pas d'effet délétère chez les patients atteints de LAM et avec une SC>2m² ⁶¹. De précédentes études ont évalué l'impact des doses de chimiothérapie calculées avec le poids réel sur l'OS et la PFS des patients en surpoids ou obèses atteints de LNH. Jones et al rapportent une OS et une PFS augmentées chez les patients en surpoids, et une tendance à une meilleure OS et PFS chez les patients obèses et sévèrement obèses⁵². Des résultats similaires ont été retrouvés par Weiss et al : les patients avec un IMC>28kg/m² ont une OS et une PFS médiane plus longue que les patients avec un IMC<28kg/m² ⁶⁵. D'autres études rapportent que les patients avec un IMC normal, en surpoids ou obèses ont une survie similaire^{53;66}. A notre connaissance, notre étude est la seule qui évalue l'impact du plafonnement de la SC sur le pronostic des patients avec un LDGCB et une SC≥2.1m².

La surcharge pondérale est responsable d'altérations pharmacocinétiques de la doxorubicine. La clairance de cette anthracycline est diminuée chez les femmes obèses³⁰. Dans notre étude, après ajustement selon le sexe, aucun impact du plafonnement de la SC sur le calcul de la dose de doxorubicine n'est observé. Cependant, une tendance à une moins bonne OS et PFS est observé chez les patients avec une SC<2.1m² comparativement aux patients avec une SC≥2.1m² recevant des doses réduites (OS à 10 ans HR=1.13 [0.809 ; 1.58], p=0.472 et PFS à 10 ans HR=1.264 [0.93 ; 1.717], p=0.135). Sparreboom et al rapportent une augmentation non significative de l'AUC de 17% chez les personnes obèses dont la SC a été plafonnée à 2m² pour le calcul de la dose de doxorubicine par rapport aux personnes non obèses³⁰. Les modifications pharmacocinétiques liées au surpoids et à l'obésité compenseraient les réductions de doses liées au plafonnement de la SC chez les patients ayant une SC élevée (≥2.1m²). Cependant, 40.2% de la population traitée par doxorubicine a un IMC supérieur à 25kg/m² et une SC inférieure à 2.1m². Les altérations pharmacocinétiques de la doxorubicine liées à la surcharge pondérale sont donc retrouvées dans le groupe SC<2.1m², limitant notre interprétation.

Une tendance à une augmentation du risque de la mortalité et du risque de progression dans le groupe SC≥2.1m² non cappée par rapport au groupe SC<2.1m² est observée (OS à 10 ans HR=1.141 [0.67 ; 1.943], p=0.626 et PFS à 10 ans HR=1.187 [0.742 ; 1.897], p=0.474) Des résultats similaires sont retrouvés après ajustement sur le

sexe ou le score aaPI. L'impact des toxicités tardives sur l'OS des patients de notre cohorte n'a pas été étudié. Cependant, des études sur des cohortes de survivants d'oncologie pédiatrique ou de cancer du sein montrent un excès mortalité cardiaque chez les patients survivants de cancer¹⁰³. Le surpoids et l'obésité^{104;105} ainsi que la dose cumulative de doxorubicine¹⁰³ sont associés à une augmentation du risque de cardiotoxicité aux anthracyclines. L'incidence de cette toxicité cardiaque tardive chez les patients survivants de LNH est encore peu connue. D'après Hequet et al, l'incidence de cardiomyopathie subclinique chez des patients survivants de lymphome s'élève à 27.6%¹⁰⁶. L'administration de doses non plafonnée de doxorubicine chez les patients en surcharge pondérale pourrait augmenter l'incidence de la toxicité cardiaque tardive. Chan et al ont évalué l'impact du poids réel dans le calcul des doses des anticancéreux sur la survenue de toxicité tardive: l'incidence de ces toxicités n'est pas différente entre les patients obèses et non obèses⁵³. Dans cette étude, la durée moyenne du suivi est courte (4.5 ans) et l'expression clinique de l'atteinte cardiaque peut survenir plusieurs dizaine d'année après la fin de la chimiothérapie¹⁰³. De plus, l'incidence de cardiomyopathie subclinique n'est pas évaluée dans cette étude. Il est difficile de conclure que l'utilisation du TBW pour le calcul des doses d'anthracycline n'augmente pas l'incidence de la toxicité cardiaque tardive et nécessite un suivi sur une plus longue période.

Lorsque l'analyse est faite sur la population traitée par rituximab, on observe une tendance à une meilleure OS dans le groupe $SC < 2.1 m^2$ et dans le groupe $SC \geq 2.1 m^2$ non cappée par rapport au groupe $SC \geq 2.1 m^2$ cappée. La PFS est similaire entre les 3 groupes après ajustement sur le sexe ou le score aaPI. Le sexe a une influence sur la clairance du rituximab. L'étude menée par Müller et al rapporte une meilleure survie chez les femmes. Cet avantage serait lié à une diminution de la clairance, augmentant ainsi l'exposition à l'anticorps monoclonal. Dans notre étude, le sexe féminin est associé à une meilleure OS et PFS. Cependant, après ajustement sur le sexe, le plafonnement de la SC pour le calcul des doses de rituximab n'a pas d'influence sur l'OS et la PFS. Cependant, selon Pfreundschuh et al, la clairance du rituximab est diminuée uniquement chez les femmes de plus de 60 ans. Les auteurs suggèrent que les patients de moins 60 ans (homme et femme), ainsi que les hommes de plus de 60 ans reçoivent une dose suboptimale de rituximab à la posologie de $375 mg/m^2$ pour le traitement du lymphome¹⁰⁷. Dans notre étude, l'impact du plafonnement de la SC pour le calcul de la dose du rituximab sur l'OS et la PFS n'a pas été ajusté sur le sexe et l'âge et peut influencer l'OS et la PFS. La taille tumorale peut également influencer les concentrations plasmatiques des anticorps

monoclonaux. Daydé et al suggèrent une augmentation de la clairance du rituximab liée à la masse tumorale¹⁰⁸. Des résultats similaires sont retrouvés par Al Tabaa et al : les patients ayant un volume métabolique tumoral important à l'initiation d'un traitement par brentuximab vedotin ont plus de risque de ne pas répondre à la chimiothérapie¹⁰⁹. Ce paramètre n'a pas été inclus dans notre étude et peut constituer un facteur de confusion.

En analyse multivariée, les facteurs associés à une meilleure OS et PFS sont un score aaIPI $\leq$ 1, le sexe féminin, un stade Ann Arbor III-IV, l'absence de symptômes B, un âge <60ans. L'IMC n'est pas un facteur pronostic de l'OS et la PFS. Plusieurs études ont évalué si l'IMC est un facteur pronostic du LDGCB. Les résultats de ces études sont discordants. Certaines études rapportent une meilleure survie chez les patients ayant un IMC élevé, d'autres rapportent une survie diminuée tandis que d'autre ne rapportent pas d'impact de l'IMC sur le devenir des patients atteints de LDGCB⁸⁵. Selon Sarkozy et al, outre la stratégie thérapeutique, la tolérance au traitement, le métabolisme ainsi qu'un terrain inflammatoire peuvent influencer l'association entre l'IMC et le devenir des patients avec un LDGCB⁸⁵.

Notre étude présente plusieurs limites. Il s'agit d'une analyse rétrospective de données collectées de façon prospective. Nos groupes sont peu comparables sur des facteurs influençant le pronostic et il existe un déséquilibre d'effectifs entre les groupes, avec notamment un très faible échantillon dans le groupe de patients avec une SC $\geq$ 2.1m² et recevant des doses non réduites. Ces biais diminuent la puissance statistique de notre étude pour détecter toute différence significative et limitent la validité externe de notre étude. Notre méthode de sélection des patients peut également présenter un biais, notamment pour le groupe de patients avec une SC<2.1m². En effet, notre méthode ne permet pas de détecter les patients avec une SC<2.1m² et ayant reçu des doses réduites de chimiothérapie. Or, ces réductions peuvent avoir un impact sur la mortalité liée au traitement et sur la survie. Il existe donc un biais de sélection dans notre étude.

Pour conclure, le plafonnement de la SC à 2m² pour le calcul des doses de doxorubicine et de rituximab ne semble pas avoir d'effets délétères sur le pronostic des patients atteints de LDGCB et ayant une SC élevée. Notre étude ne montre pas de majoration de la mortalité liée au traitement chez les patients de catégorie élevée de SC et recevant des doses non réduites de chimiothérapie.

4.2.4 Perspectives

Dans notre étude, le plafonnement de la SC pour le calcul des doses de rituximab et de doxorubicine n'a pas d'impact sur l'OS et la PFS des patients avec une $SC > 2.1 m^2$. Cependant, nos résultats restent à être confirmés par une étude avec une cohorte plus importante de patients dans le groupe de malades avec une SC élevée, et plus particulièrement chez les patients ayant une valeur de SC extrême.

De plus, plusieurs études ont évalué la toxicité aiguë d'une chimiothérapie de type R-CHOP et ne rapportent pas de majoration de la toxicité immédiate chez les patients en surpoids ou obèses recevant des doses non réduites de chimiothérapie^{53;52}. Cependant, à notre connaissance, l'incidence des toxicités aiguës chez les patients en surpoids ou obèses recevant une chimiothérapie intensive de type R-ACVBP dont les doses ont été calculées avec le poids réel n'a pas été étudiée.

Seule l'étude de Chan et al ont évalué l'incidence des toxicités tardives mais elle manque de recul⁵³. L'obésité et le surpoids^{104;105}, ainsi que la dose cumulative de doxorubicine¹⁰³ sont des facteurs de risque de survenue d'une toxicité cardiaque induite par les anthracyclines. L'incidence des toxicités cardiaques tardives chez les patients avec un $IMC > 25 kg/m^2$ et recevant des doses sur la base du poids réel doit être évaluée afin d'évaluer l'impact à long terme sur la survie et la qualité de vie des patients adultes survivants de cancer.

CONCLUSION

A l'échelle mondiale ou nationale, la prévalence de l'obésité et du surpoids atteint des valeurs épidémiques. En effet, un tiers de la population est en surpoids et environ 15% est obèse. La surcharge pondérale est associée à une augmentation du risque de survenue de nombreux cancers solides et d'hémopathies malignes, dont le LDGCB. Les altérations pharmacocinétiques des agents anticancéreux liées à l'obésité sont complexes et impliquent des modifications de la distribution, de la clairance hépatique et de la clairance rénale. Plusieurs descripteurs de poids ont été décrits dans la littérature et aucun n'est corrélé au volume de distribution et à la clairance chez le sujet obèse. Ils ne permettent pas de réduire la variabilité pharmacocinétique des agents cytotoxiques chez le sujet en surpoids ou obèse.

En 2012, les recommandations de l'ASCO et de la Direction Québécoise du Cancer préconisent l'utilisation du TBW pour le calcul des doses de chimiothérapies chez les patients obèses. L'administration de doses non réduites ne majore pas la toxicité liée au traitement, et certaines études d'oncologie solide rapportent un impact péjoratif des réductions arbitraires des doses de chimiothérapie sur la survie des patients obèses. En onco-hématologie, l'utilisation du poids réel pour le calcul des doses de chimiothérapie ne semble pas majorer la toxicité hématologique et non hématologique. Les patients en surpoids ou obèses, atteints de LAM ou de LNH, ont une survie similaire à celle des patients avec un IMC normal lorsque le poids réel est utilisé pour le calcul des doses de cytotoxique. Quelques études ont évalué l'impact des réductions arbitraires des doses d'agents anticancéreux pour le traitement de LAM chez les patients en surpoids, obèses ou avec une $SC > 2m^2$. Ces réductions pourraient avoir un impact sur la survie des patients. Aucune étude n'a évalué l'impact des réductions arbitraires des doses des agents anticancéreux chez les patients atteints de LNH.

Les objectifs de notre travail étaient d'évaluer l'impact du plafonnement et du non plafonnement de la SC pour le calcul des doses de doxorubicine et de rituximab sur la survie et la mortalité liée au traitement des patients avec une SC supérieure à $2m^2$ et atteints de LDGCB. Malgré l'importance de la dose intensité de la doxorubicine et du rituximab sur le devenir des patients atteints de LDGCB, l'analyse poolée des 4 études du LYSARC et du GOELAMS ne permet pas de conclure à un effet délétère du plafonnement de la SC pour le calcul des doses de doxorubicine et du rituximab sur l'OS

et la PFS des patients ayant une SC supérieure à 2m². L'administration de doses non plafonnées n'augmente pas la mortalité liée au traitement des patients avec une SC élevée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pinkel, D. The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy. *Cancer Res.* **18**, 853–856 (1958).
2. Field, K. M. *et al.* Chemotherapy Dosing Strategies in the Obese, Elderly, and Thin Patient: Results of a Nationwide Survey. *J. Oncol. Pract.* **4**, 108–113 (2008).
3. Anglada-Martínez, H. *et al.* Dosing of chemotherapy in obese and cachectic patients: results of a national survey. *Int. J. Clin. Pharm.* **36**, 589–595 (2014).
4. Griggs, J. J. *et al.* Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **30**, 1553–1561 (2012).
5. Direction Québécoise du Cancer -Évaluation de l'utilisation du poids réel pour estimer la dose de chimiothérapie prescrite chez les patients obèses atteints de cancer Comité de l'évolution des pratiques en oncologie Mars 2012.
6. Obésité et surpoids- Organisation mondiale de la santé. *WHO*
7. Haute Autorité de Santé. *Surpoids et obésité de l'adulte: prise en charge médicale de premier recours. Recommandations pour la pratique clinique.* (2011).
8. *Obépi 2012: enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité.* (INSERM, Kantar Health, Roche, 2012).
9. Kershaw, E. E. & Flier, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 2548–2556 (2004).
10. Clément, K. & Vignes, S. Inflammation, adipokines et obésité. *Rev. Médecine Interne* **30**, 824–832 (2009).
11. Khandekar, M. J., Cohen, P. & Spiegelman, B. M. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nat. Rev. Cancer* **11**, 886–895 (2011).
12. Renehan, A. G., Zwahlen, M. & Egger, M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat. Rev. Cancer* **15**, 484–498 (2015).
13. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: Colorectal Cancer 2011 Report.

14. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: Breast Cancer 2010 Report.
15. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: Gallbladder Cancer 2015 Report.
16. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: Kidney Cancer 2015 Report.
17. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: Liver Cancer 2015 Report.
18. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: Ovarian Cancer 2014 Report.
19. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: Pancreatic Cancer 2012 Report.
20. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: Prostate Cancer 2014 Report.
21. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: Endometrial Cancer 2013 Report.
22. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR, 200.
23. Renehan, A. G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R. F. & Zwahlen, M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet Lond. Engl.* **371**, 569–578 (2008).
24. Institut National du Cancer. *Nutrition et prévention primaire des cancers : actualisation des données.* (2015).

25. Knibbe, C. A. J. *et al.* Drug disposition in obesity: toward evidence-based dosing. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **55**, 149–167 (2015).
26. Bardin, C. Evaluation de différents descripteurs de poids chez le sujet obèse à l'aide d'un modèle de pharmacocinétique de population - application la metformine, la morphine et l'imatinib. (Université René Descartes, 2012).
27. Green, B. & Duffull, S. B. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br. J. Clin. Pharmacol.* **58**, 119–133 (2004).
28. Chatelut, E. & Puisset, F. The scientific basis of body surface area-based dosing. *Clin. Pharmacol. Ther.* **95**, 359–361 (2014).
29. Levêque, D. Expression des posologies des agents anticancéreux en fonction du poids et de la surface corporelle chez l'adulte. *Bull. Cancer (Paris)* **94**, 647–651 (2007).
30. Sparreboom, A. *et al.* Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **25**, 4707–4713 (2007).
31. Polso, A. K., Lassiter, J. L. & Nagel, J. L. Impact of hospital guideline for weight-based antimicrobial dosing in morbidly obese adults and comprehensive literature review. *J. Clin. Pharm. Ther.* **39**, 584–608 (2014).
32. Hanley, M. J., Abernethy, D. R. & Greenblatt, D. J. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin. Pharmacokinet.* **49**, 71–87 (2010).
33. Lind, M. J., Margison, J. M., Cerny, T., Thatcher, N. & Wilkinson, P. M. Prolongation of ifosfamide elimination half-life in obese patients due to altered drug distribution. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **25**, 139–142 (1989).
34. Hall, R. G., Jean, G. W., Sigler, M. & Shah, S. Dosing considerations for obese patients receiving cancer chemotherapeutic agents. *Ann. Pharmacother.* **47**, 1666–1674 (2013).
35. Cheymol, G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin. Pharmacokinet.* **39**, 215–231 (2000).
36. Jain, R. *et al.* Implications of obesity for drug therapy: limitations and challenges. *Clin. Pharmacol. Ther.* **90**, 77–89 (2011).
37. Brill, M. J. E. *et al.* Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin. Pharmacokinet.* **51**, 277–304 (2012).

38. Powis, G., Reece, P., Ahmann, D. L. & Ingle, J. N. Effect of body weight on the pharmacokinetics of cyclophosphamide in breast cancer patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **20**, 219–222 (1987).
39. Rodvold, K. A., Rushing, D. A. & Tewksbury, D. A. Doxorubicin clearance in the obese. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **6**, 1321–1327 (1988).
40. European Medicines Agency - Résumé caractéristique du produit - Busilvex, INN-Busulfan.
41. Gibbs, J. P. *et al.* The impact of obesity and disease on busulfan oral clearance in adults. *Blood* **93**, 4436–4440 (1999).
42. Nguyen, L., Leger, F., Lennon, S. & Puzo, C. Intravenous busulfan in adults prior to haematopoietic stem cell transplantation: a population pharmacokinetic study. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **57**, 191–198 (2006).
43. Buxton, J. L. & Benet, L. Z. Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution, metabolism and, elimination. *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 17–39 (2011).
44. Lyman, G. H. & Sparreboom, A. Chemotherapy dosing in overweight and obese patients with cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **10**, 451–459 (2013).
45. Hourdequin, K. C., Schpero, W. L., McKenna, D. R., Piazik, B. L. & Larson, R. J. Toxic effect of chemotherapy dosing using actual body weight in obese versus normal-weight patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **24**, 2952–2962 (2013).
46. Furlanetto, J. *et al.* Higher rate of severe toxicities in obese patients receiving dose-dense chemotherapy according to unadjusted body mass index – Results of the prospectively randomized GAIN study. *Cancer Res.* **76**, P1-13-4-P1-13-4 (2016).
47. Rosner, G. L. *et al.* Relationship between toxicity and obesity in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: results from cancer and leukemia group B study 8541. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **14**, 3000–3008 (1996).
48. Colleoni, M. *et al.* Relation between chemotherapy dose, oestrogen receptor expression, and body-mass index. *Lancet Lond. Engl.* **366**, 1108–1110 (2005).
49. Chambers, P., Daniels, S. H., Thompson, L. C. & Stephens, R. J. Chemotherapy dose reductions in obese patients with colorectal cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **23**, 748–753 (2012).

50. Wu, W. *et al.* Association of body composition with outcome of docetaxel chemotherapy in metastatic prostate cancer: a retrospective review. *PloS One* **10**, e0122047 (2015).
51. Peric, K. M. & Reeves, D. J. Tolerability of induction chemotherapy dosing practices in acute myeloid leukemia patients. *Leuk. Res.* **39**, 173–176 (2015).
52. Jones, J. A., Fayad, L. E., Elting, L. S. & Rodriguez, M. A. Body mass index and outcomes in patients receiving chemotherapy for intermediate-grade B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Leuk. Lymphoma* **51**, 1649–1657 (2010).
53. Chan, H. *et al.* Obese non-Hodgkin lymphoma patients tolerate full uncapped doses of chemotherapy with no increase in toxicity, and a similar survival to that seen in nonobese patients. *Leuk. Lymphoma* 1–9 (2016). doi:10.3109/10428194.2016.1151508
54. Ganti, A. *et al.* Impact of body mass index on incidence of febrile neutropenia and treatment-related mortality in United States veterans with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone. *Br. J. Haematol.* **167**, 699–702 (2014).
55. Wenzell, C. M. *et al.* Outcomes in obese and overweight acute myeloid leukemia patients receiving chemotherapy dosed according to actual body weight. *Am. J. Hematol.* **88**, 906–909 (2013).
56. Lee, H. J. *et al.* Is obesity a prognostic factor for acute myeloid leukemia outcome? *Ann. Hematol.* **91**, 359–365 (2012).
57. Lin, A., Othus, M., McQuary, A., Chi, M. & Estey, E. Influence of obesity on efficacy and toxicity of induction chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Leuk. Lymphoma* **54**, 541–546 (2013).
58. Medeiros, B. C., Othus, M., Estey, E. H., Fang, M. & Appelbaum, F. R. Impact of body-mass index on the outcome of adult patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* **97**, 1401–1404 (2012).
59. Brunner, A. M. *et al.* Association between baseline body mass index and overall survival among patients over age 60 with acute myeloid leukemia. *Am. J. Hematol.* **88**, 642–646 (2013).

60. Lin, A., Othus, M., McQuary, A., Chi, M. & Estey, E. Influence of Obesity on Efficacy and Toxicity of Induction Chemotherapy in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *Leuk. Lymphoma* **54**, 541–546 (2013).
61. Kempf, E. *et al.* Prognosis of body mass index and chemotherapy dose capping in acute myeloid leukaemia. *Leuk. Res.* **38**, 1425–1429 (2014).
62. Bray, W. M. *et al.* Outcomes for newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia dosed on actual or adjusted body weight. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **76**, 691–697 (2015).
63. Tavitian, S. *et al.* Impact of obesity in favorable-risk AML patients receiving intensive chemotherapy. *Am. J. Hematol.* **91**, 193–198 (2016).
64. Crysandt, M. *et al.* A high BMI is a risk factor in younger patients with de novo acute myelogenous leukemia. *Eur. J. Haematol.* **97**, 17–24 (2016).
65. Weiss, L. *et al.* Increased body mass index is associated with improved overall survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **25**, 171–176 (2014).
66. Hong, F. *et al.* The role of body mass index in survival outcome for lymphoma patients: US intergroup experience. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **25**, 669–674 (2014).
67. Navarro, W. H. Impact of obesity in the setting of high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant.* **31**, 961–966 (2003).
68. Hadjibabaie, M. *et al.* The relationship between body mass index and outcomes in leukemic patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin. Transplant.* **26**, 149–155 (2012).
69. Meloni, G. *et al.* Obesity and autologous stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* **28**, 365–367 (2001).
70. Tarella, C. *et al.* Overweight as an adverse prognostic factor for non-Hodgkin's lymphoma patients receiving high-dose chemotherapy and autograft. *Bone Marrow Transplant.* **26**, 1185–1191 (2000).
71. Vogl, D. T. *et al.* Effect of obesity on outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **17**, 1765–1774 (2011).

72. Bubalo, J. *et al.* Conditioning chemotherapy dose adjustment in obese patients: a review and position statement by the American Society for Blood and Marrow Transplantation practice guideline committee. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **20**, 600–616 (2014).
73. Martelli, M. *et al.* Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **87**, 146–171 (2013).
74. Monnereau, A. *et al.* Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012: étude à partir des registres des cancers réseau Francim. Partie 2 hémopathies malignes.
75. Haute Autorité de la Santé. *Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique: lymphomes non hodgkiniens de l'adulte?* (2012).
76. Armitage, J. O. Staging Non-Hodgkin Lymphoma. *CA. Cancer J. Clin.* **55**, 368–376 (2005).
77. Molina, T. J. Physiopathologie des lymphomes diffus à grandes cellules B. *Hématologie* **15**, 214–22 (2009).
78. Tilly, H. *et al.* Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **26**, v116–v125 (2015).
79. Rosenwald, A. *et al.* The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **346**, 1937–1947 (2002).
80. Thieblemont, C. & Brière, J. MYC, BCL2, BCL6 in DLBCL: impact for clinics in the future? *Blood* **121**, 2165–2166 (2013).
81. Larsson, S. C. & Wolk, A. Obesity and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer* **121**, 1564–1570 (2007).
82. Larsson, S. C. & Wolk, A. Body mass index and risk of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of prospective studies. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* **47**, 2422–2430 (2011).
83. Castillo, J. J. *et al.* Obesity is associated with increased relative risk of diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* **14**, 122–130 (2014).

84. Willett, E. V. *et al.* Non-Hodgkin lymphoma and obesity: a pooled analysis from the InterLymph Consortium. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer* **122**, 2062–2070 (2008).
85. Sarkozy, C., Camus, V., Tilly, H., Salles, G. & Jardin, F. Body mass index and other anthropometric parameters in patients with diffuse large B-cell lymphoma: physiopathological significance and predictive value in the immunochemotherapy era. *Leuk. Lymphoma* **56**, 1959–1968 (2015).
86. Bertrand, K. A. *et al.* A prospective analysis of body size during childhood, adolescence, and adulthood and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Prev. Res. Phila. Pa* **6**, 864–873 (2013).
87. Arnold, M. *et al.* Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol.* **16**, 36–46 (2015).
88. Willett, E. V. *et al.* Non-Hodgkin's lymphoma, obesity and energy homeostasis polymorphisms. *Br. J. Cancer* **93**, 811–816 (2005).
89. Mitsiades, C. S. *et al.* Inhibition of the insulin-like growth factor receptor-1 tyrosine kinase activity as a therapeutic strategy for multiple myeloma, other hematologic malignancies, and solid tumors. *Cancer Cell* **5**, 221–230 (2004).
90. Chen, Y. *et al.* Polymorphisms in DNA repair pathway genes, body mass index, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Am. J. Hematol.* **88**, 606–611 (2013).
91. Chen, Y. *et al.* Cytokine polymorphisms in Th1/Th2 pathway genes, body mass index, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* **117**, 585–590 (2011).
92. Ghose, A., Kundu, R. & Latif, T. Prophylactic CNS directed therapy in systemic diffuse large B cell lymphoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **91**, 292–303 (2014).
93. Lenz, G. *et al.* Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N. Engl. J. Med.* **359**, 2313–2323 (2008).
94. Nowakowski, G. S. & Czuczman, M. S. ABC, GCB, and Double-Hit Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Does Subtype Make a Difference in Therapy Selection? *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book ASCO Am. Soc. Clin. Oncol. Meet.* 449–457 (2015).
95. Roschewski, M., Staudt, L. M. & Wilson, W. H. Diffuse large B-cell lymphoma-treatment approaches in the molecular era. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **11**, 12–23 (2014).

96. Coiffier, B. *et al.* CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **346**, 235–242 (2002).
97. Le Gouill, S. *et al.* First-line rituximab (R) high-dose therapy (R-HDT) versus R-CHOP14 for young adults with diffuse large B-cell lymphoma: Preliminary results of the GOELAMS 075 prospective multicenter randomized trial. *ASCO Meet. Abstr.* **29**, 8003 (2011).
98. Récher, C. *et al.* Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Lond. Engl.* **378**, 1858–1867 (2011).
99. Delarue, R. *et al.* Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **14**, 525–533 (2013).
100. Thomas, X., Fiere, D. & Archimbaud, E. Influence of increased body mass index on drug toxicity in patients with acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* **12**, 1503–1506 (1998).
101. Gutiérrez, A. *et al.* Differential Impact of Relative Dose-Intensity Reductions in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with R-CHOP21 or R-CHOP14. *PLoS ONE* **10**, (2015).
102. Verbraecken, J., Van de Heyning, P., De Backer, W. & Van Gaal, L. Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study. *Metabolism.* **55**, 515–524 (2006).
103. Carver, J. R. *et al.* American Society of Clinical Oncology Clinical Evidence Review on the Ongoing Care of Adult Cancer Survivors: Cardiac and Pulmonary Late Effects. *J. Clin. Oncol.* **25**, 3991–4008 (2007).
104. Lotrionte, M. *et al.* Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. *Am. J. Cardiol.* **112**, 1980–1984 (2013).
105. Guenancia, C. *et al.* Obesity as a Risk Factor for Anthracyclines and Trastuzumab Cardiotoxicity in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* (2016). doi:10.1200/JCO.2016.67.4846

106. Hequet, O. *et al.* Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **22**, 1864–1871 (2004).
107. Pfreundschuh, M. *et al.* Suboptimal dosing of rituximab in male and female patients with DLBCL. *Blood* **123**, 640–646 (2014).
108. Daydé, D. *et al.* Tumor burden influences exposure and response to rituximab: pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling using a syngeneic bioluminescent murine model expressing human CD20. *Blood* **113**, 3765–3772 (2009).
109. Al Tabaa, Y. *et al.* Metabolic Tumor Volume Influences Response to Brentuximab-Vedotin in Relapsed Refractory Hodgkin Lymphoma.

ANNEXES

**ANNEXE 1 : FORMULES DES DESCRIPTEURS DE POIDS DECRITS DANS LA LITTERATURE,
ADAPTE DE GREEN ET DUFFULL²⁷ ET BARDIN²⁶.**

Descripteur de poids	Equation
Surface corporelle	<u>Formule de Dubois et Dubois</u> $SC (m^2) = TBW (kg)^{0.425} \times taille (cm)^{0.725} \times 0.007187$ <u>Formule de Mosteller</u> $SC(m^2) = \sqrt{\frac{taille (cm) \times TBW(kg)}{3600}}$ <u>Formule de Gehan et George</u> $SC (m^2) = 0.0235 \times taille (cm)^{0.42246} \times TBW (kg)^{0.51456}$
Poids idéal ou ideal body weight (IBW)	<u>Formule de Devine</u> Homme : $IBW (kg) = 45.4 + 0.89 (taille (cm) - 152.4) + 4.5$ Femme : $IBW (kg) = 45.4 + 0.89 (taille (cm) - 152.4)$
% du poids idéal (%IBW)	$\%IBW = \frac{TBW(kg) - IBW(kg)}{IBW(kg)} \times 100$
Poids ajusté ou adjusted body weight (ABW)	$ABW(kg) = IBW(kg) + f \times (TBW(kg) - IBW(kg))$ F: facteur correctif selon la molécule
Poids de masse maigre ou lean body weight (LBW)	<u>Formule de James</u> Homme : $LBW (kg) = 1.1 \times TBW (kg) - (0.0128 \times IMC \times TBW(kg))$ Femme : $LBW = 1.07 \times TBW (kg) - (0.0148 \times IMC \times TBW (kg))$ <u>Formule de Janmahasatian</u> Homme : $LBW = \frac{9270 \times TBW(kg)}{6680 + (216 \times IMC)}$ Femme : $LBW = \frac{9270 \times TBW(kg)}{8780 + (244 \times IMC)}$
Masse maigre ou fat free mass (FFM)	Homme : $FFM (kg) = 0.285 \times TBW(kg) + 12.1 \times taille^2 (m)$ Femme : $FFM (kg) = 0.287 \times TBW(kg) + 9.74 \times taille^2 (m)$
Poids normal prédit ou predicted normal weight (PNWT)	Homme : $PNWT (kg) = (1.57 \times TBW (kg)) - (0.0183 \times IMC \times TBW(kg)) - 10.5$ Femme : $PNWT (kg) = (1.75 \times TBW (kg)) - (0.0242 \times IMC \times TBW(kg)) - 12.6$

TBW: poids corporel total ou total body weight

IMC : indice de masse corporel

ANNEXE 2 : RECOMMANDATIONS ET NIVEAU DE PREUVE SELON L'ASCO

Niveau de preuve

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques contrôlés et bien conçu. Essais randomisés présentant un faible taux de résultats faussement positifs ou faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue à l'aide d'au moins un essai clinique bien conçu. Essai randomisé présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs.
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus, tels que les essais non randomisés, avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques, ou encore des essais cas témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels que les essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi que des études de cas.
V	Preuve issue de cas rapportés ou d'exemples cliniques

Echelle de recommandations

Grade	Recommandations
A	Preuve de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de type II, III, IV.
B	Preuve de type II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu ou aucune preuve empirique systématique.

ANNEXE 3 : REVUE DE LA LITTÉRATURE EN ONCO-HEMATOLOGIE.

Caractéristiques des études incluses dans la revue bibliographique

Référence	Design de l'étude	Groupes	Hémopathie	Chimiothérapie	Descripteur de poids utilisé pour le calcul des doses de chimiothérapie	Remarques
Kempf et al ⁶¹	Rétrospective Monocentrique	SC<2m ² (N=198) SC>2m ² (N=35)	LAM	Cytarabine ou étoposide + anthracycline	SC plafonnée à 2m ²	Calcul de la SC selon la formule de Dubois et Dubois
Peric et al ⁵¹	Rétrospective Monocentrique	SC<2m ² (N=42) SC>2m ² cappée (N=12) SC>2m ² non cappée (N=24)	LAM	Cytarabine 7 jours + anthracycline (idarubicine ou daunorubicine) 3jours	SC plafonnée à 2m ² pour le groupe SC>2m ² cappée, sinon utilisation du poids réel	Calcul de la SC selon la formule de Mosteller
Medeiros et al ⁵⁸	Rétrospective	Insuffisance pondérale (N=59) IMC normal (N=671) Surpoids (N=750) Obèse (N=494)	LAM	Cytarabine 200mg/m ² pendant 7 jours ou cytarabine 1g/m ² ou absence de cytarabine.	Pas d'adaptation des posologies chez les patients obèses ou en surpoids sauf pour 17 patients (poids réel supérieur à 2 fois le poids idéal)	Objectif de l'étude : impact de l'IMC sur la toxicité, la réponse et la survie de patients adulte atteints de LAM
Lin et al ⁶⁰	Rétrospective Monocentrique	Obèse (N=21) Non obèse (N=42)	LAM	Cytarabine 100mg/m ² + idarubicine ou daunorubicine	Poids réel sauf pour 1/3 des patients obèses (plafonnement de la SC à 2m ² , poids ajusté)	Définition de l'obésité : poids réel > 130% du poids idéal.

Référence	Design de l'étude	Groupes	Hémopathie	Chimiothérapie	Descripteur de poids utilisé pour le calcul des doses de chimiothérapie	Remarques
Bray et al ⁶²	Rétrospective Monocentrique	IMC normal (N=31) Surpoids (N=50) Obèse (N=65)	LAM	Cytarabine + idarubicine ou daunorubicine	Diminution des doses de cytotoxiques chez les patients obèses (stratégie non renseignée)	Etude de l'association entre les réductions empirique de doses et le taux de rémission complète
Lee et al ⁵⁶	Rétrospective Monocentrique	IMC normal (N=106) Surpoids (N=119) Obèse (N=104)	LAM	Cytarabine 3g/m ² toutes les 12h pendant 6j + idarubicine 12mg/m ² 3j	Utilisation du poids réel	-
Brunner et al ⁵⁹	Rétrospective Monocentrique	IMC normal (N=33) Surpoids (N=33) Obèse (N=31)	LAM	Cytarabine (100-200mg/m ² ou 1g/m ²) 5 ou 7 jours + anthracycline (idarubicine 10-12mg/m ² ou daunorubicine 45 ou 60mg/m ²) pendant 3 jours ou topotecan 1.25mg/m ² ou ammonafide 5j	Poids réel	-Calcul de la SC selon Gehan et george -Etude de l'association entre la survie globale et différents facteurs dont l'IMC chez les patients de plus de 60 ans atteints de LAM.
Wenzell et al ⁵⁵	Rétrospective	IMC normal (N=81) Surpoids (N=81) Obèse (N=85)	LAM	Anthracycline (mitoxantrone, idarubicine, daunorubicine) + cytarabine	Poids réel	-

Référence	Design de l'étude	Groupes	Hémopathie	Chimiothérapie	Descripteur de poids utilisé pour le calcul des doses de chimiothérapie	Remarques
Tavitian et al ⁶³	Rétrospective monocentrique	Insuffisance pondérale/IMC normal (N=335) Surpoids (N=191) Obèse (N=93)	LAM	Cytarabine dose standard ou haute dose +daunorubicine ou idarubicine	Plafonnement de la SC à 2m ² chez les patients ayant une SC<2m ²	Etude de l'influence de l'obésité sur les caractéristiques et le pronostic de LAM.
Ganti et al ⁵⁴	Rétrospective	IMC normal (N=433) Surpoids (N=482) Obèse (N=326)	LNH	R-CHOP	Poids réel dans 86% de cas. 14% de réduction au premier cycle.	-
Weiss et al ⁶⁵	Rétrospective	IMC bas (<25kg/m ²) (N=96) IMC élevé (≥25kg/m ²) (N=87)	LNH	RCHOP RCOMP RCEOP	Pas de réduction empirique de doses chez les patients ayant un IMC élevé.	-
Chan et al ⁵³	Monocentrique	IMC<30kg/m ² (n=97) IMC≥30kg/m ² (n=37)	LNH	R-CHOP	Utilisation du poids réel, vincristine cappée à 2mg	-
Jones et al ⁵²	Rétrospective	IMC normal (N=278) Surpoids (N=268) Obèse (N=107) Obèse sévère (N=59)	LNH	CHOP-bléomycine, CHOP-mélatonine, CHOP/OPEN, hyperCHOP, CHOP liposomal, liposomal R-CHOP, R-CHOP.	Poids réel sauf vincristine cappée à 2mg	

Référence	Design de l'étude	Groupes	Hémopathie	Chimiothérapie	Descripteur de poids utilisé pour le calcul des doses de chimiothérapie	Remarques
Hong et al ⁶⁶	Rétrospective	<u>Sous groupe LDGCB :</u> IMC normal (N=177) Surpoids (N=204) Obèse (N=156) <u>Sous groupe maladie de Hodgkin :</u> IMC normal (N=325) Surpoids (N=200) Obèse (N=214) <u>Sous groupe Lymphome folliculaire :</u> IMC normal (N=70) Surpoids (N=106) Obèse (N=103)	LNH	CHOP R-CHOP CVP ABVD	Poids réel sauf vincristine cappée à 2mg	

Résultats des études incluses dans la revue bibliographique

Ref	Toxicité hématologique	Toxicité non hématologique	OS	PFS-survie sans maladie	Rémission complète
Kempf et al ⁶¹	NR	NR	<u>OS estimée à 3ans</u> SC<2m² : 47% SC>2m² (cappée) : 71% p=0.02 <u>Analyse multivariée :</u> l'OS n'est pas associé à la SC (p=0.42)	<u>Survie sans maladie à 3 ans :</u> SC<2m² : 42% SC>2m² (cappée) : 64% p=0.04 <u>Analyse multivariée :</u> la survie sans maladie n'est pas associée à la SC (p=0.39)	SC<2m ² : 81% SC>2m ² (cappée) : 89%
Peric et al ⁵¹	<u>Neutropénie fébrile</u> SC<2m² :85.7% SC>2m² cappée : 66.7% SC>2m² non cappée : 75% p=0.29 NS <u>Durée du NADIR des PNN</u> SC<2m² :25.5 jours SC>2m² cappée : 24.5 jours SC>2m² non cappée : 29.5 jours p=0.48 NS	<u>Nausée/vomissement</u> SC<2m² :47.6% SC>2m² cappée : 33.3% SC>2m² non cappée : 37.5% p=0.57 NS <u>Mucite</u> SC<2m² :42.8% SC>2m² cappée : 50% SC>2m² non cappée : 41.7% p=0.88 NS <u>Bactériémie</u> SC<2m² :19% SC>2m² cappée : 8.3% SC>2m² non cappée : 16.7% p=0.68 NS	NR	NR	SC<2m ² : 45.9% SC>2m ² cappée : 70% SC>2m ² non cappée : 50% P=0.4 NS

Ref	Toxicité hématologique	Toxicité non hématologique	OS	PFS-Survie sans maladie	Rémission complète
Medeiros et al ⁵⁸	p=0.46 NS Nature et grade des toxicités non précisées. Pas d'association entre l'IMC et l'incidence d'événement indésirable toxique		<u>OS estimée à 5 ans</u> <u>-Insuffisance pondérale vs IMC normal</u> : OR=0.996 [0.71 ; 1.40] p=0.98 <u>-Surpoids vs IMC normal</u> : OR=0.998 [0.88;1.13] p=0.97 NS <u>-Obésité de classe I vs IMC normal</u> : OR= 1.01 [0.86 ; 1.18] p=0.9 NS <u>-Obésité de classe II vs IMC normal</u> : OR= 0.94 [0.74 ; 1.20] p=0.60 NS <u>-Obésité de classe III vs IMC normal</u> : OR= 0.81 [0.62 ; 1.08] p=0.15 NS	NR	<u>-Insuffisance pondérale vs IMC normal</u> : OR=0.88 [0.49 ; 1.58] p=0.66 NS <u>-Surpoids vs IMC normal</u> : OR=1.03 [0.83; 1.26] p=0.81 NS <u>-Obésité de classe I vs IMC normal</u> : OR= 1.11 [0.85 ; 1.45] p=0.44 NS <u>-Obésité de classe II vs IMC normal</u> : OR= 1.42 [0.94 ; 2.14] p=0.29 NS <u>-Obésité de classe III vs IMC normal</u> : OR= 1.4 [0.9 ; 2.18] p=0.14 NS <u>Analyse multivariée :</u> obésité de classe I (p=0.04) et de classe III (p=0.004) associée à un meilleur taux de rémission complète.

Ref	Toxicité hématologique	Toxicité non hématologique	OS	PFS-Survie sans maladie	Rémission complète
Lin et al ⁶⁰	Pas d'association entre l'IMC et les durées des NADIR des PNN (OR=1.1, p=0.43) et des plaquettes à 30 jours (OR=1.12, p=0.36)	NR	Obésité non associée à une diminution de l'OS (HR=0.26, p=0.08) <u>Ajustement sur les facteurs de confusion</u> : obésité non associée à l'OS (HR=0.48 [0.05 ; 4.40] p=0.52)	NR	Obèse : 81% Non obèse : 69% p=0.26 NS Obèse dose réduite : 67% Obèse dose pleine : 86% p=0.55 NS
Bray et al ⁶²	NR	NR	NR	NR	<u>Taux de rémission complète selon la dose reçue par rapport à la dose théorique :</u> 100% : 86% 90-99% : 78% 80-89% : 90% 70-79% : 80% <70% : 83% p=0.833 NS

Ref	Toxicité hématologique	Toxicité non hématologique	OS	PFS-Survie sans maladie	Rémission complète
Lee et al ⁵⁶	NR	<u>Toxicité pulmonaire</u> IMC normal : 52.4% Surpoids : 37% Obèse : 54.8% p=0.014 Toxicité pulmonaire diminuée chez les patients en surpoids. <u>Toxicité cardiaque</u> IMC normal : 48.6% Surpoids : 42% Obèse : 49% p=0.494 NS <u>Infection</u> IMC normal : 61% Surpoids : 63.9% Obèse : 66.3% p=0.719 NS	<u>Durée moyenne de l'OS</u> IMC normal : 36.5 mois Surpoids : 49.5 mois Obèse : 41 mois p=0.47 NS <u>Analyse multivariée :</u> Surpoids vs IMC normal HR=0.94 [0.65 ; 1.35) p=0.733 NS -Obèse vs IMC normal HR=1.16 [0.80 ; 1.67] p=0.442 NS	<u>Durée moyenne de la PFS</u> IMC normal : 37.6 mois Surpoids : 51.9mois Obèse : 55.4 mois p=0.25 NS <u>Analyse multivariée :</u> -Surpoids vs IMC normal HR=0.95 [0.60 ; 1.52) p=0.83 NS -Obèse vs IMC normal HR=0.85 [0.51 ; 1.42] p=0.532 NS	NR
Brunner et al ⁵⁹	NR	NR	<u>OS médiane</u> IMC<25kg/m² : 215j 25≤IMC<30kg/m² : 327j IMC≥30kg/m² : 587 j p=0.04 OS diminuée chez les patients ayant un IMC < 25kg/m²	NR	NR

Ref	Toxicité hématologique	Toxicité non hématologique	OS	PFS -Survie sans maladie	Rémission complète
Wenzell et al ⁵⁵	<u>Durée moyenne du NADIR des PNN</u> IMC normal : 36.9 jours Surpoids : 33.7 jours Obèse : 33 jours p=0.134 NS <u>Durée moyenne du NADIR des plaquettes</u> IMC normal : 34.2 jours Surpoids : 31.7 jours Obèse : 31.2 jours p=0.490 NS	<u>Bactériémie documentée</u> IMC normal: 27.2% Surpoids : 24.7% Obèse : 35.3% p=0.288 NS <u>Fraction d'éjection <40% post traitement ou insuffisance cardiaque</u> IMC normal : 12.3% Surpoids : 3.7% Obèse : 4.7% p=0.058 NS <u>Mortalité à J30</u> IMC normal : 3.7% Surpoids : 2.5% Obèse : 7.1% p=0.331 NS	<u>OS médiane :</u> IMC normal : 10.7 mois Surpoids : 16.7 mois Obèse : 14.2 mois p=0.352 NS <u>Après ajustement sur les facteurs de confusion :</u> <u>Surpoids vs IMC normal</u> : HR=0.529 IC95% [0.336-0.831] <u>Obèse vs IMC normal</u> : HR=0.463 IC95% [0.336-0.831]	NR	IMC normal : 69.1% Surpoids : 79% Obèse : 76.5% p=0.321 NS
Ganti et al ⁵⁴	<u>Neutropénie fébrile</u> IMC normal : 28.9% Surpoids : 23% Obèse : 17.8% p<0.001.	<u>Mortalité liée au traitement :</u> IMC normal : 11.3% Surpoids : 8.1% Obèse : 5.5% p=0.004	NR	NR	NR

Ref	Toxicité hématologique	Toxicité non hématologique	OS	PFS-Survie sans maladie	Rémission complète
Tavitian et al ⁶³	NR	<u>Bactériémie</u> IMC normal : 27% Obèse : 23% p=0.005 diminution de l'incidence des bactériémies chez les patients obèses. <u>Séjour en soins intensifs :</u> IMC normal : 16% Obèse : 12% p=0.10 NS <u>Décès précoce</u> IMC normal : 11% Obèse : 10% NS	<u>OS médiane</u> Insuffisance pondérale/IMC normal : 18.5 mois Surpoids : 21.6 mois Obèse : 19.5 mois p=0.46 NS <u>IMC normal vs surpoids:</u> HR=0.78 [0.61- .01] <u>IMC normal vs obèse:</u> HR=1.09 [0.80 ; 1.47] <u>Analyse selon la cytogénétique</u> (sous-groupe favorable) : diminution de l'OS chez les patients obèse par rapport aux patients ayant un IMC normal.	<u>Survie sans maladie médiane</u> Insuffisance pondérale/IMC normal : 13.3 mois Surpoids : 18 mois Obèse : 19.6 mois p=0.63 NS <u>IMC normal vs surpoids:</u> HR=0.92 [0.69; 1.23] <u>IMC normal vs obèse:</u> HR=1.01 [0.69 ; 1.48] <u>Analyse selon la cytogénétique</u> (sous-groupe favorable) : diminution de la survie sans maladie chez les patients obèse par rapport aux patients ayant un IMC normal.	Pas d'influence de l'obésité sur le taux de rémission complète. OR=0.83 [0.45 ; 1.56]

Ref	Toxicité hématologique	Toxicité non hématologique	OS	PFS-Survie sans maladie	Rémission complète
Weiss et al ⁶⁵	NR	NR	<u>OS à 3 ans :</u> IMC<25kg/m²: 80.9% IMC≥25kg/m²: 64.2% <u>OS médiane:</u> IMC<25kg/m²: 69 mois IMC≥25kg/m²: 104 mois OS plus longue chez les patients ayant un IMC>25kg/m² par rapport aux patients ayant un IMC < 25kg/m² (p=0.032 logrank)	<u>PFS à 3 ans :</u> IMC<25kg/m²: 57.5% IMC≥25kg/m²: 74.1% <u>PFS médiane:</u> IMC<25kg/m²: 104 mois IMC≥25kg/m²: non atteinte. PFS plus longue chez les patients ayant un IMC>25kg/m² par rapport aux patients ayant un IMC < 25kg/m² (p=0.01 logrank)	NR
Chan ⁵³	Toxicité aiguë : incidences des toxicités aiguës identiques entre les patients obèses et non obèses. Diminution de l'incidence d'anémie chez les patients obèses par rapport aux non obèses (RR ajusté =0.45 [0.216 ; 0.949] p=0.036) après ajustement sur les facteurs de confusions Toxicité retardé : OR=0.819 (p=0.779). Pas d'augmentation du risque de toxicité retardée chez l'obèse.		<u>OS estimée à 5 ans :</u> Non obèse : 71% Obèse : 84% <u>OS médiane</u> Non obèse : 94.7 mois Obèse : non atteinte Logrank : p=0.158 NS Ajustement sur taux de LDH : tendance à une meilleure OS chez l'obèse.	<u>PFS estimée à 5 ans :</u> Non obèse : 66% Obèse : 78% <u>PFS médiane</u> Non obèse : 94.7 mois Obèse : non atteint Logrank p=0.241 NS Ajustement sur le taux de LDH et l'âge : tendance à une meilleure PFS chez l'obèse.	<u>Rémission complète :</u> analyse patient uniquement ayant un DLBCL OR=1.618 chez l'obèse en comparaison avec les non obèse p=0.366

Ref	Toxicité hématologique	Toxicité non hématologique	OS	PFS-Survie sans maladie	Rémission complète
Jones et al ⁵²	<u>Neutropénie fébrile</u> IMC normal : 8.6% Surpoids : 10.8% Obèse : 10.3% Obèse sévère : 13.6% p= 0.661 NS <u>Leucopénie</u> IMC normal : 9.7% Surpoids : 15.3% Obèse : 10.3% Obèse sévère : 11.8% p=0.22 NS <u>Neutropénie</u> IMC normal : 4.7% Surpoids : 9% Obèse : 6.5% Obèse sévère : 8.5% p=0.216 NS <u>Anémie</u> IMC normal : 3.2% Surpoids : 4.9% Obèse : 1.9% Obèse sévère : 3.4% p=0.585 NS <u>Thrombopénie</u> IMC normal : 4% Surpoids : 6.3% Obèse : 7.5% Obèse sévère : 0% p= 0.083	<u>Nausée/vomissement</u> IMC normal : 2.9% Surpoids : 4.1% Obèse : 6.5% Obèse sévère : 1.7% p= 0.355 NS <u>Diarrhée</u> IMC normal : 1.4% Surpoids : 0.75% Obèse : 1.9% Obèse sévère : 5.1% p= 0.114 NS <u>Stomatite</u> IMC normal : 4.3% Surpoids : 4.1% Obèse : 7.5% Obèse sévère : 5.1% p=0.522 NS <u>Infection documentée</u> IMC normal : 9.0% Surpoids : 13.4% Obèse : 15.9% Obèse sévère : 22% p=0.028	<u>OS médiane</u> IMC normal : 120 mois Surpoids/obèse : 185 mois p=0.052 NS <u>OS estimée à 10 ans</u> IMC normal : 51.1% [44.2% ; 57.6%] Surpoids/obèse : 57.4% [51.7% ; 62.6%] <u>Analyse multivariée</u> <u>Surpoids vs IMC normal</u> HR=0.74 IC95% [0.57-0.97] p=0.030 <u>Obèse vs IMC normal</u> : HR=0.77 IC95% [0.53-1.10] p=0.152 NS <u>Obèse sévère vs IMC normal</u> : HR=0.88 IC95% [0.54-1.44] p=0.619 NS	<u>PFS médiane :</u> IMC normal : 76 mois Surpoids/obèse : 119 mois p=0.144 NS <u>PFS estimée à 10 ans</u> IMC normal : 46.7% [39.7% ; 59.9%] Surpoids/obèse : 49% [43.0 %; 54.6%] <u>Analyse multivariée</u> <u>Surpoids vs IMC normal</u> HR=0.72 IC95% [0.55-0.93] p=0.011 <u>Obèse vs IMC normal</u> : HR=0.77 IC95% [0.55-1.07] p=0.126 NS <u>Obèse sévère vs IMC normal</u> : HR=1.01 IC95% [0.64-1.58] p=0.974 NS	IMC normal : 72.3% Surpoids : 75.8% Obèse : 75.7% Obèse sévère : 84.7% P=0.467 NS Pas d'association entre l'IMC et le taux de rémission complète (OR=1.20 p=0.152)

Ref	Toxicité hématologique	Toxicité non hématologique	Survie globale	Survie sans progression- Survie sans maladie	Rémission complète
Hong et al ⁶⁶	NR	NR	<u>OS estimée à 5 ans</u> <u>Sous groupe LDGCB</u> IMC normal : 52% Surpoids : 57% Obèse : 61% P=0.64 NS <u>Sous groupe maladie de Hodgkin</u> IMC normal : 88% Surpoids : 86% Obèse : 89% P=0.67 NS <u>Sous groupe lymphome folliculaire</u> IMC normal : 73% Surpoids : 80% Obèse : 77% P=0.08 NS	<u>PFS estimée à 5 ans</u> <u>Sous groupe LDGCB</u> IMC normal : 42% Surpoids : 45% Obèse : 43% P=0.89 NS <u>Sous groupe maladie de Hodgkin</u> IMC normal : 75% Surpoids : 71% Obèse : 68% P=0.30 NS <u>Sous groupe lymphome folliculaire</u> IMC normal : 38% Surpoids : 37% Obèse : 35% P=0.45 NS	NR

L'étude de Crysandt et al n'a pas été incluse dans le tableau récapitulatif car les résultats de l'analyse sur l'impact des réductions de dose de chimiothérapie chez les patients ayant un IMC>25kg/m² sont décrits dans la partie discussion, sans informations sur les caractéristiques des patients et l'effectif dans chacun des groupes.

ANNEXE 4 : CHIMIOThERAPIE DE CONDITIONNEMENT ET ADAPTATIONS DES DOSES D'ANTICANCEREUX CHEZ LE SUJET OBESE : REVUE DE LA LITTERATURE (SELON BUBALO ET AL)⁷².

Agents chimiothérapeutiques	Posologie en ...	Recommandation d'adaptation de dose chez le sujet obèse
Busulfan	mg/kg	Utilisation du poids idéal ajusté à 25%
	mg/m ²	Calcul de la SC à l'aide du TBW
Carboplatine	mg/m ²	Calcul de la SC à l'aide du TBW
Carmustine	mg/m ²	Si TBW <120% IBW: utilisation du poids corporel total pour le calcul de la SC Si TBW >120% IBW : utilisation le poids ajusté à 25% pour le calcul de la SC.
Clofarabine	mg/m ²	Calcul de la SC à l'aide du TBW
Cyclophosphamide	120 mg/kg	Si TBW < 120% IBW : utilisation du poids corporel total ou du poids idéal. Si TBW >120% IBW : utilisation du poids idéal ajusté à 25%
	200 mg/kg	Utilisation du TBW ou du poids idéal.
Cytarabine	mg/m ²	Calcul de la SC à l'aide du TBW
Etoposide	mg/m ²	Calcul de la SC à l'aide TBW
	mg/kg	Utilisation du poids idéal ajusté à 25%
Fludarabine	mg/m ²	Calcul de la SC à l'aide du TBW
Melphalan	mg/m ²	Calcul de la SC à l'aide du TBW
Pentostatine	mg/m ²	Calcul de la SC à l'aide du TBW
Thiotepa	mg/m ²	Si TBW < 120% IBW : calcul de la SC à l'aide du TBW Si TBW>120% IBW : utilisation du poids idéal ajusté à 40%.
Thymoglobuline équine	mg/kg	Utilisation du TBW
Thymoglobuline lapine	mg/kg	Utilisation du TBW

ANNEXE 5 : CLASSIFICATION DU LDGCB SELON L'OMS (2008)

Lymphome diffus à grandes cellules B, not otherwise specified (NOS)
• Variants morphologiques classiques : ○ Immunoblastique ○ Centroblastique ○ Anaplasique • Sous-groupes moléculaires : ○ De type centro-folliculaire (germinal center like) ○ De type activé B (activated B-cell like) • Sous-groupes immunohistochimiques: ○ Lymphome diffuse à grandes cellules B CD5+ ○ De type centro-folliculaire ○ De type non centro-folliculaire
Sous types de lymphomes diffus à grandes cellules B
Lymphome à grandes cellules B riche en lymphocytes T LDGCB primitif du système nerveux central LDGCB cutané primitif, de type jambe (leg-type) LDGCB EBV positif du sujet âgé
Autres lymphomes à grandes cellules B
Lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin (thymique) Lymphome à grandes cellules B intravasculaire LDGCB associé à inflammation chronique Granulomatose lymphomatoïde Lymphome à grandes cellules B ALK+ Lymphome plasmoblastique Lymphome à grandes cellules B survenant dans les maladies de Castleman multicentriques HHV-8+ Lymphome primitif des séreuses
Formes frontières
Lymphome B, inclassable, avec des aspects intermédiaires entre un DLBCL et un lymphome de Burkitt Lymphome B, inclassable, avec des aspects intermédiaires entre un DLBCL et un lymphome hodgkinien classique.

ANNEXE 6 : PROTOCOLES DE CHIMIOOTHERAPIE (POSOLOGIE, RYTHME D'ADMINISTRATION) DU LDGCB.

Nom du protocole	Molécules	Posologies	Durée du cycle
Traitement de première ligne			
R-CHOP21	Rituximab Cyclophosphamide Doxorubicine Vincristine Prednisone	375mg/m ² à J1 750mg/m ² à J1 50mg/m ² à J1 1.4mg/m ² max 2mg à J1 60mg/m ² de J1 à J5	21 jours
R-CHOP 14	Rituximab Cyclophosphamide Doxorubicine Vincristine Prednisone	375mg/m ² à J1 750mg/m ² à J1 50mg/m ² à J1 1.4mg/m ² max 2mg à J1 60mg/m ² de J1 à J5	14 jours
R-mini-CHOP	Rituximab Cyclophosphamide Doxorubicine Vincristine Prednisone	375mg/m ² à J1 400mg/m ² à J1 25mg/m ² à J1 1mg à J1 40mg/m ² de J1 à J5	21 jours
R-ACVBP	Rituximab Doxorubicine Cyclophosphamide Vindésine Bléomycine Prednisone	375mg/m ² à J1 75mg/m ² à J1 1200mg/m ² à J1 2mg/m ² à J1 et J5 10mg à J1 et J5 60mg/m ² de J1 à J5	14 jours
Traitement de première ligne en cas d'atteinte cardiaque, patient fragile			
R-CHOEP	Rituximab Cyclophosphamide Doxorubicine Vincristine Etoposide Prednisolone	375mg/m ² à J1 750mg/m ² à J1 50mg/m ² à J1 1.4mg/m ² max 2mg à J1 100mg/m ² de J1 à J3 100mg de J1 à J5	14 jours
R-CEOP	Rituximab Cyclophosphamide Etoposide Vincristine Prednisone	375mg/m ² à J1 750mg/m ² à J1 50mg/m ² en IV à J1 puis 100mg/m ² PO à J2 et J3 1.4mg/m ² max 2mg à J1 100mg de J1 à J5	21 jours
R-GVCP	Rituximab Gemcitabine Cyclophosphamide Vincristine Prednisolone	375mg/m ² à J1 1000mg/m ² à J1 et J8 750mg/m ² à J1 1.4mg/m ² max 2mg à J1 100mg de J1 à J5	21 jours

Nom du protocole	Molécules	Posologies	Durée du cycle
Traitement de première ligne en cas d'atteinte cardiaque, patient fragile (suite)			
R-COMP	Rituximab Cyclophosphamide Doxorubicine liposomale non pégylée Vincristine Prednisone	375mg/m ² à J1 750g/m ² à J1 50mg/m ² à J1 1.4mg/m ² max 2mg à J1 60mg/m ² de J1 à J5	21 jours
Traitement du LDGCB en rechute ou réfractaire			
R-DHAP	Rituximab Cisplatine Cytarabine Déxaméthasone	375mg/m ² à J1 100mg/m ² à J1 2000mg/m ² /12H à J2 40mg de J1 à J5 (PO)	21-28 jours
R-ICE	Rituximab Ifosfamide Carboplatine Etoposide	375mg/m ² à J1 5000mg/m ² à J2 AUC=5 à J2 100mg/m ² de J1 à J3	21-28 jours
R-GDP	Rituximab Gemcitabine Cisplatine Dexaméthasone	375mg/m ² à J1 1000mg/m ² à J1 et J8 75mg/m ² à J1 40mg de J1 à J4	21 jours
R-GEMOX	Rituximab Gemcitabine Oxaliplatine	375mg/m ² à J1 1000mg/m ² à J1 100mg/m ² à J1	14-21 jours
Chimiothérapie de conditionnement			
BEAM	Carmustine Cytarabine Etoposide Melphalan	300mg/m ² à J-6 avant greffe 200mg/m ² de J-5 à J-2 avant greffe 200mg/m ² de J-5 à J-2 avant greffe 140mg/m ² à J-1 avant greffe	-

Vu, le Président du jury,

Pr Alain Pineau

Vu, le Directeur de thèse,

Dr Marie Antoinette Lester

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom - Prénoms : Gay Caroline**Titre de la thèse :** Impact des réductions arbitraires des doses de cytotoxique sur le devenir des patients obèses atteints de lymphome diffus à grandes cellules B.

Résumé de la thèse :

En 2012, les recommandations de l'American Society for Clinical oncology et de la Direction Québécoise du Cancer préconisent de ne pas réduire arbitrairement les doses de chimiothérapie chez les patients obèses. Les données de la littérature, principalement issues d'études en oncologie solide, ne rapportent pas de majoration de la toxicité chez les patients obèses recevant des doses non réduites. Certaines études rapportent une survie diminuée chez les patients avec un IMC élevé et recevant des doses réduites de chimiothérapie.

Afin d'évaluer l'impact du plafonnement de la surface corporelle dans le calcul des doses de doxorubicine et de rituximab dans les chimiothérapies du lymphome diffus à grandes cellules B, nous avons réalisé une étude poolée de 4 études cliniques multicentriques prospectives du LYSARC et du GOELAMS. Les patients inclus étaient traités par une chimiothérapie de type R-CHOP ou R-ACVBP pour un lymphome diffus à grandes cellules B. Les objectifs de cette étude sont d'évaluer la mortalité liée au traitement et l'impact du plafonnement de la surface corporelle dans le calcul des doses de chimiothérapie sur la survie globale et la survie sans progression des patients ayant une surface corporelle supérieure à 2.1m².

Les résultats de cette étude ne montrent pas d'effet délétère du plafonnement de la surface corporelle pour le calcul des doses de doxorubicine et de rituximab sur la survie globale et la survie sans progression des patients ayant une surface corporelle supérieure à 2.1m² et atteints de lymphome diffus à grandes cellules B. L'administration de doses non plafonnées n'augmente l'incidence de la mortalité liée au traitement.

MOTS CLÉS

LYMPHOME NON HODGKINIEN, SURFACE CORPORELLE, OBESITE,
SURVIE, TOXICITE

JURY

Président : M. Alain PINEAU, Professeur

Directrice de thèse : Mme Marie-Antoinette LESTER, Praticien hospitalier

Membres du jury : M. Roch HOUOT, Professeur
Mme Christelle AUDEVAL, Praticien

Adresse de l'auteur : 22 rue des bateleurs
35400 Saint Malo