



Faculté de Pharmacie de Lyon

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n°34-2023

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2023 par

M. Joshua CONVERT

Né le 16 septembre 1996

à Viriat (01)

ADAPTATION DES DOSES DE CHIMIOTHÉRAPIE CHEZ L'ENFANT OBÈSE

JURY

Président : Pr Catherine RIOUFOL, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Directeur : Dr Michael PHILIPPE, Pharmacien Praticien Centre de Lutte Contre le Cancer

Membres : Dr Pierre LEBLOND, Médecin Praticien Centre de Lutte Contre le Cancer

Dr Delphine HOEGY, Maître de conférences des universités - Praticien Hospitalier

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université

Frédéric FLEURY

Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche

Hamda BEN HADID

Vice-Président du Conseil d'Administration

Didier REVEL

Vice-Présidente de la Commission Formation

Céline BROCHIER

Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires

Jean François MORNEX

Directeur général des services

Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est

Gilles RODE

Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux

Philippe PAPAREL

Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)

Claude DUSSART

Doyen de l'UFR d'Odontologie

Jean-Christophe MAURIN

Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)

Jacques LUAUTÉ

Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales

Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences

Kathrin GIESELER

Directeur de l'UFR Faculté des Sciences

Bruno ANDRIOLETTI

Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités
Physiques et Sportives (STAPS)

Guillaume BODET

Directeur de Polytech Lyon

Emmanuel PERRIN

Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)

Michel MASSENZIO

Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)

Nicolas LEBOISNE

Directeur de l'Observatoire de Lyon

Bruno GUIDERDONI

Directeur de l'Institut National Supérieur
du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)

Pierre CHAREYRON

Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)

Rosaria FERRIGNO

Directrice du Département-composante Informatique

Saida BOUAZAK BRONDEL

Directeur du Département-composante Mécanique

Marc BUFFAT

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**
Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
- **CHIMIE ANALYTIQUE**
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)
- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU-HDR)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
Madame Eloïse THOMAS (MCU)
- **BIOPHYSIQUE**
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

Thibault MASSIAS (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**
Madame Valérie SIRANYAN (PR)
Madame Maud CINTRAT (MCU)
- **ECONOMIE DE LA SANTE**
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)
- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)
- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
 Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)
 Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
 Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
 Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
 Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
 Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
 Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**
 Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)
 Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

 Maude BEAUDOIN (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
 Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
 Madame Amanda GARRIDO (MCU)
 Madame Christelle MARMINON (MCU)
 Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
 Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
 Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
 Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
 Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
 Monsieur François HALLE (MCU)
 Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
 Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
 Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
 Madame Isabelle KERZAON (MCU)
 Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
 Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
 Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
 Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
 Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
 Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
 Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
 Madame Delphine HOEGY (PHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)

Madame Léa PAYEN (PU-PH)

Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

- **PHYSIOLOGIE**

Madame Elise BELAIDI (PU)

Madame Kiao Ling LIU (MCU)

Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)

Monsieur Michel TOD (PU-PH)

Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)

Monsieur Roger BESANCON (MCU)

Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH-HDR)

Madame Evelyne CHANUT (MCU)

Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)

Monsieur David BARTHELEMY(AHU)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)

Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)

Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH-HDR)

Monsieur David GONCALVES (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)

Madame Sarah HUET (MCU-PH)

Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)

Madame Florence MORFIN (PU-PH)

Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)

Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)

Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)

Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)

Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)

Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)

Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**
Madame Pascale COHEN (PR)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)
- **BIOLOGIE CELLULAIRE**
Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
PHU : Praticien hospitalo-universitaire
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire
ATER : Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

Remerciements :

Aux membres du jury :

A Madame le Professeur Catherine Rioufol : je vous remercie de présider mon jury de thèse. Je vous estime beaucoup et cela représente un grand honneur pour moi. Merci à vous de m'avoir donné le goût de la pharmacie hospitalière et plus spécifiquement de la cancérologie lors de mes études de pharmacie. Merci également pour votre accompagnement et votre aide lors de mon internat.

A Monsieur le Docteur Michael Philippe : je te remercie de m'avoir encadré pour ce travail. Merci pour ta bienveillance, ton accompagnement, ta disponibilité, ta sympathie mais surtout ta confiance durant mon semestre au Centre Léon Bérard. J'ai beaucoup appris à tes côtés et je t'en remercie.

A Monsieur le Docteur Pierre Leblond : je vous remercie d'avoir accepté d'être dans le jury de ma thèse. Merci à vous de m'avoir tant appris lors de mon semestre à l'Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique. Je souhaite également vous remercier de redonner le sourire aux enfants malades de l'IHOPe. Tous les héros ne portent pas de cape.

A Madame le Docteur Delphine Hoegy : je vous remercie d'avoir accepté d'être dans le jury de ma thèse. Votre expertise en pédiatrie est importante pour moi.

Aux personnes avec qui j'ai eu l'honneur de travailler :

Tout d'abord un immense merci à Mme Catherine Gindre, pharmacien d'officine à Saint-Etienne-du-Bois, mon petit village d'enfance, qui m'a donné le goût de la pharmacie par son amour des médicaments et des patients. J'en suis là grâce à vous, je vous dois beaucoup.

Durant mes études de pharmacie : à toutes les personnes que j'ai rencontrées que ce soient les professeurs, les étudiants ou encore les pharmaciens et internes lors de mon externat à l'hôpital de la Croix Rousse.

Durant mon internat :

A toute l'équipe du Centre Hospitalier Alpes Léman, merci de m'avoir fait découvrir le fonctionnement d'une Pharmacie à Usage Intérieur. Cela n'a pas toujours été facile d'être si loin de chez moi, mais votre bonne humeur quotidienne me redonnait le sourire.

A Marjorie et Roseline, merci de m'avoir fait découvrir la pharmacotechnie. Grâce à vous, je sais ce que je souhaite faire aujourd'hui. Merci pour votre sympathie et votre rigueur. Merci également à tous les Grenoblois pour votre extraordinaire accueil.

A toute l'équipe des essais cliniques de Lyon Sud et plus largement de l'UPCO de Lyon Sud, je vous remercie de m'avoir accueilli dans ce service d'exception. Ce fût un honneur de travailler avec vous. Merci pour votre bonne humeur quotidienne. Un immense merci à Vérane, pour ta sympathie, ta bienveillance mais surtout ta confiance. Merci de m'avoir fait découvrir les CAR T. Travailler avec toi a été un pur bonheur.

Au Centre Léon Bérard et à l'Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique de Lyon, travailler avec des enfants pour leur redonner le sourire a été la plus belle expérience de mon internat. Cela n'a pas toujours été facile, mais les enfants sont des forces de la nature que j'admire. Je suis fier de réaliser ma thèse sur eux et je leur dédie. Merci à tous les pharmaciens, préparateurs et médecins pour votre accompagnement et votre sympathie.

A toute l'équipe de Saint Louis, merci de m'avoir si bien accueilli dans votre service. Je remercie Isabelle Madelaine d'avoir accepté que j'intègre sa pharmacie le temps d'un semestre : celui-ci aura été enrichissant aussi bien professionnellement qu'humainement.

A l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, merci de m'avoir montré les facettes de votre travail. Découvrir cette instance qui régit les règles de la pharmacie a été une véritable chance pour moi. Merci Liora pour ton travail et ton expertise au quotidien. Beaucoup de managers devraient prendre exemple sur toi.

A mes amis :

Mes supers copains de pharma, Léa, Victor et Bastien, merci d'avoir toujours été présents pour moi dans les bons et les mauvais moments, de la préparation au concours jusqu'à ma thèse, de l'anniversaire au McDonald's aux repas à la brasserie Bellanger. L'internat ne nous a pas permis de nous voir autant que l'on aurait souhaité. Vous me manquez mais je sais que nous nous retrouverons toujours. Hâte de voir ce que les prochaines années nous réservent même si je sais qu'elles seront chouettes.

A Albane, tu es chère à mon cœur. Je sais que nous pouvons compter l'un sur l'autre quoi qu'il arrive. Tu auras été la plus belle découverte de mon internat. Je suis fier de partager autant d'aventures avec toi que ce soit notre amitié, nos mandats locaux et nationaux. Merci pour ton soutien moral tout le long de l'écriture de cette thèse.

A toute ma joyeuse bande des copains parisiens, Ivana, Laurian, Jeanne, Laura, Ariane, Rym et Adrien. Merci d'avoir fait de mon semestre avec vous l'un des plus fantastiques qui soit. Plus que des co-internes, vous êtes devenus de réels amis. Vous resterez à jamais gravés dans mon cœur. On se donne rendez-vous à la sardine.

A mon Ruben, mon assistant préféré, nos pauses café et plus largement nos moments ensemble me manquent tous les jours depuis que je suis parti de Saint Louis. Chaque passage est une bonne excuse pour venir te voir. Merci pour ce semestre, de m'avoir appris tellement de choses mais aussi de m'avoir faire rire et même parfois énervé. Trop mimi.

A mon Alex et mon Guigui, merci pour votre présence à mes côtés. Tous les instants avec vous sont des moments de bonheurs.

A toutes les belles rencontres que j'ai pu faire dans le cadre de mon internat et qui m'ont tellement apporté : Laurie, Arnaud C, Arnaud D, Matthieu, Raphael, Florian, Fiona, Rita, Elodie.

A tous les autres que je n'ai pas cité mais que je remercie infiniment d'avoir été à mes côtés : Romane, Camille, Loïc, Vincent, Nicolas, Kahina, Malik, Florian, Jade, Léo, Valentin, Anasthasia ...

Merci également à tous les membres de mes bureaux de mandats locaux au SIPHL et nationaux à la FNISP-BM.

A ma famille :

A mes parents sans qui je ne serais pas celui que je suis devenu aujourd'hui. Vous m'avez permis de faire ces études et d'être, je n'en doute pas, un bon pharmacien. Ce n'a pas toujours été simple mais vous m'avez toujours soutenu. J'espère aujourd'hui vous rendre fiers.

A mes frères et sœurs, vous avez été pour moi des piliers grâce à qui j'ai réussi tout ce que j'ai entrepris. Vous m'avez toujours épaulé quand j'en avais besoin. Vous serez toujours là pour moi, et vous savez que je serai toujours là pour vous.

A mes neveux et nièces, vous êtes mes rayons de soleil. J'ai voulu que soyez présents avec moi dans ce manuscrit, pour ce jour si important. Devenez de belles personnes : je n'ai pas peur, vous avez des parents formidables.

A ma mémé Violette, rappelons-nous cette première année de PACES passée à davantage discuter (ou boire l'apéro) que travailler. Merci d'avoir toujours cru en moi.

A toute ma famille, mes grands-parents Convert de Pirajoux, à mes tantes et oncles, à mes cousins et cousines, mercis à tous. Vous n'avez pas toujours compris pourquoi je m'embêtais avec autant d'études (et je me le demande aussi parfois) mais vous m'avez toujours soutenu.

A mon pépé, qui ne peut malheureusement pas être là aujourd'hui, j'espère que de là-haut tu es fier de moi.

A Praline, merci pour tous ces câlins ensemble. Tes ronronnements étaient tellement réconfortants. Tu étais toujours là quand j'en avais besoin.

A Antoine, pour tout l'amour et le soutien que tu m'apportes au quotidien. J'ai une chance immense de t'avoir à mes côtés pour m'épauler. Merci de m'avoir supporté et de m'avoir soutenu peu importe les situations. J'ai hâte de continuer à refaire le monde avec toi. Notre avenir sera beau. Je t'aime à l'infini +1.

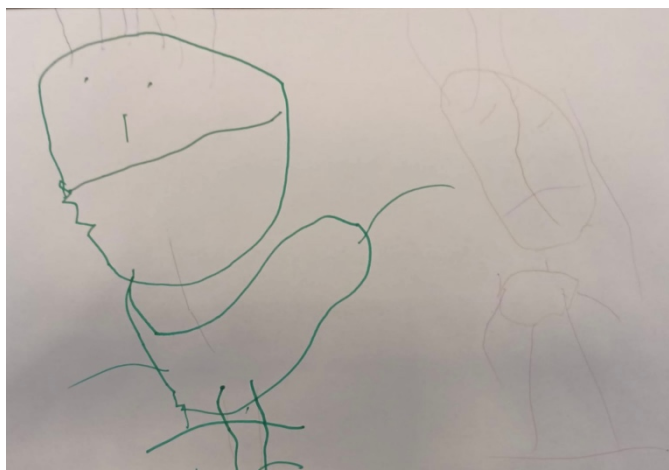
Merci à mes neveux et nièces :



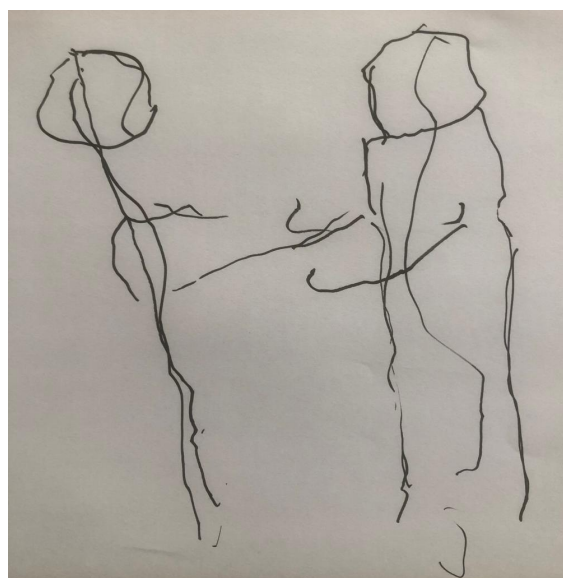
Emmy



Noam



Tino



Mia

*« Toutes les grandes personnes ont d'abord été des enfants.
Mais peu d'entre elles s'en souviennent. »*

Antoine de Saint-Exupéry, *Le Petit Prince*

Serment des Pharmaciens Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- *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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- *De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- *De coopérer avec les autres professionnels de santé.*

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date :

Signatures de l'étudiant et du Président du jury



Table des matières :

I. Introduction	29
II. L'oncologie pédiatrique	30
1. Épidémiologie des cancers pédiatriques.....	30
a. Incidence, prévalence et mortalité	30
b. Facteurs de risque.....	31
2. Les principaux types de cancers pédiatriques	32
III. L'obésité pédiatrique	37
1. Définition de l'obésité pédiatrique.....	37
2. Épidémiologie de l'obésité pédiatrique.....	40
3. Physiopathologie de l'obésité.....	40
4. Obésité et cancer.....	42
IV. Pharmacologie de l'enfant en surpoids	43
1. Impact de l'obésité sur la pharmacocinétique	43
a. Absorption.....	43
b. Distribution	44
c. Métabolisme.....	46
d. Élimination.....	47
2. Descripteurs de poids et de taille chez l'enfant.....	48
a. Indice de Masse Corporelle (IMC)	48
b. Surface corporelle (SC).....	48
c. Le poids corporel total	50
d. Le poids corporel idéal.....	50
e. Le poids corporel ajusté	54
3. Détermination de la dose en pédiatrie	55
a. Méthodologie des essais cliniques pédiatriques.....	55
b. Détermination de la dose par modélisation.....	57
c. Détermination de la dose par extrapolation	58
d. Détermination de la dose lors des études de phase I.....	60
e. Prescription en routine – Phase 4.....	61
V. Étude descriptive, monocentrique, rétrospective des pratiques cliniques de prescriptions des doses de chimiothérapies chez les enfants obèses à l'IHOPE.....	62
1. Introduction	62
2. Matériels et méthode	62
3. Résultats	63
4. Discussions / conclusions.....	67
VI. Revue de la littérature des adaptations de doses chez l'enfant obèse.....	69
1. Introduction	69
2. Matériels et méthode	70
3. Résultats	70
a. Actinomycine.....	72
b. Asparaginase	72
c. Bevacizumab.....	72
d. Bléomycine	73
e. Busulfan	73

f.	Carboplatine	74
g.	Cisplatine	75
h.	Cyclophosphamide	75
i.	Cytarabine	76
j.	Daunorubicine	76
k.	Doxorubicine	77
l.	Étoposide	77
m.	Fludarabine	78
n.	Ifosfamide	78
o.	Irinotécan	79
p.	Méthotrexate	79
q.	Mitoxantrone	80
r.	Pegaspargase	81
s.	Rituximab	81
t.	Thiotepa	81
u.	Vinblastine	82
v.	Vincristine	82
w.	Vindésine	83
x.	Tableau récapitulatif	84
4.	Discussion / conclusion	86
VII.	Discussion générale	88
VIII.	Annexes	93
IX.	Bibliographie	111

Index des abréviations :

ABW : Adjusted body weight

AUC : Area under curve

CCOP : Childhood Cancer Observation Platform

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

Cl_H : Clairance hépatique

Cl_R : Clairance rénale

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

CYP450 : Cytochrome P450

DLT : Dose limiting toxicities

EBV : Epstein-barr virus

EMA : European medicines agency

F : biodisponibilité

FDA : Food and drug administration

Fu : fraction libre

HPV : Human Papillomavirus

IBW : Ideal body weight

ICCC : International classification of childhood cancer

ICH : International conference of harmonization

IHOPE : Institut d'hématologie et d'oncologie pédiatrique

IMC : Indice de masse corporelle

InCA : Institut national du cancer

IOTF : International obesity task force

MTD : Maximum tolerated dose

NOAEL : Non observed adverse effect level

OMS : Organisation mondiale de la santé

PD : Pharmacodynamie

PIP : Paediatric investigation plan

PK : Pharmacocinétique

PNET : Primitive neuroectodermal tumor

PTI : Purpura thrombotique idiopathique

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RHNE : Registre national des hémopathies malignes de l'enfant

RNTSE : Registre national des tumeurs solides de l'enfant

SC : Surface corporelle

SFGM-TC : Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire

STP : Suivi thérapeutique pharmacologique

$t_{1/2}$: Temps de demi-vie

TBW : Total body weight

UGT : UDP-glucuronyltransferase

VHB : Virus de l'hépatite B

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Liste des figures :

Figure 1 : Proportion des décès chez les 0-14 ans.....	31
Figure 2 : Processus de formation des cancers métastatiques (9)	33
Figure 3 : Proportion des cancers chez les 0-14 ans (source : RNCE).....	34
Figure 4 : Proportion des cancers chez les adolescents 15-18 ans (8).....	34
Figure 5 : Courbes de corpulence pédiatrique utilisées en France	38
Figure 6 : Statuts pondéraux appliqués à la courbe de corpulence chez les filles.....	39
Figure 7 : Causes multifactorielles de l'obésité pédiatrique (18)	41
Figure 8 : Distributions des médicaments chez le patient non obèse / obèse (26).....	45
Figure 9 : Modifications des facteurs physiologiques d'élimination chez l'enfant (28).....	47
Figure 10 : Exemple de détermination du poids corporel idéal - méthode McLaren.....	51
Figure 11 : Exemple de détermination du poids corporel idéal - méthode Moore.....	52
Figure 12 : Exemple de détermination du poids corporel idéal - méthode "BMI"	53
Figure 13 : Comparaisons inter-espèces des catégories d'âges (38).....	56
Figure 14 : Arbre décisionnel d'extrapolation des données adultes en pédiatrie – FDA (39).59	
Figure 15 : Arbre décisionnel d'extrapolation des données adultes en pédiatrie – EMA (40) 60	
Figure 16 : Diagramme de la sélection des références incluses dans la revue	71

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Effectif et incidence des cancers pédiatriques en France entre 2010 et 2014 (2)	35
Tableau 2 : Données des patients pédiatriques obèses inclus dans l'étude rétrospective.....	64
Tableau 3 : Chimiothérapies injectées aux enfants obèses inclus dans l'étude rétrospective .	64
Tableau 4 : Pathologies des enfants inclus dans l'étude rétrospective.....	65

Listes des annexes :

Annexe 1 : Adaptations des doses de chimiothérapies de l'ensemble des patients obèses	93
Annexe 2 : Revue détaillée de la littérature des références avec intérêt.....	96

I. Introduction

Malgré des avancées majeures ces dernières années, le nombre d'enfants atteint d'un cancer est encore trop important aujourd'hui. Des dispositifs ne cessent de voir le jour pour améliorer constamment la recherche contre les cancers pédiatriques, à l'image de *septembre en or*. Cet engagement vise à soutenir la recherche contre les cancers pédiatriques et sensibiliser le grand public à cette problématique. Face à cela, une autre pandémie sévit également depuis de nombreuses années : l'obésité pédiatrique. En effet, principalement dans les pays industrialisés, le nombre d'enfants touchés par l'obésité pédiatrique ne cesse d'augmenter. Cette augmentation est attribuable à divers facteurs. Face à la complexité physiologique de l'enfant obèse, il est nécessaire d'appréhender la pharmacologie spécifique des anticancéreux chez les enfants touchés par le surpoids. Pour répondre à ces problématiques, nous verrons dans cette thèse les définitions de l'oncologie et de l'obésité pédiatrique puis les spécificités pharmacologiques de l'enfant obèse. Nous avons également réalisé une étude rétrospective des pratiques cliniques de prescription des chimiothérapies des enfants obèses dans un centre de référence ainsi qu'une revue de la littérature permettant d'émettre des recommandations quant aux prescriptions des chimiothérapies dans cette population.

II. L'oncologie pédiatrique

1. Épidémiologie des cancers pédiatriques

Le cancer pédiatrique est une pathologie rare. Il représente moins de 1% des diagnostics de cancers, tous âges confondus (1). Cependant, il ne faut pas le considérer comme une pathologie singulière. En effet, les cancers pédiatriques représentent 8% des décès chez les enfants même si leurs prises en charge se sont nettement améliorées et que la survie des enfants dépasse les 80% ces dernières années (2) alors que moins d'un enfant sur deux (44%) survivait à son cancer dans les années 1970 et trois sur quatre (74%) dans les années 1990.

a. Incidence, prévalence et mortalité

La surveillance des cancers pédiatriques en France est assurée depuis 1990 par le Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant (RNHE) et, depuis 2000, par le Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant (RNTSE) constituant ensemble le Registre Nationale des Cancers de l'Enfant (RNCE). Ces deux registres travaillent en étroite collaboration et permettent de constituer le socle de la Plateforme d'Observation des Cancers de l'Enfant (CCOP – *French Childhood Cancer Observation Platform*). La plateforme permet de recenser l'intégralité des diagnostics de cancer chez l'enfant et de favoriser les recherches en oncopédiatrie.

Selon le dernier rapport de lutte contre les cancers pédiatriques de l'Institut National du Cancer (INCa) publié en 2022, 2300 cancers pédiatriques sont diagnostiqués chaque année en France, dont 450 chez les 15-17 ans (1), soit près de 7 nouveaux cas par jour. Le cancer de l'enfant reste donc une pathologie rare, représentant 0,6% des cancers tous âges confondus.

La survie globale des enfants atteints de cancer est estimée à 92% à 1 an et 82% à 5 ans, tous types de cancers confondus (2). Celle-ci s'est largement améliorée au cours des dernières décennies. En effet, la survie globale dans les années 1960 était de 30% (3). Cependant, la survie à 5 ans varie selon le type de cancers : 72% pour les tumeurs du système nerveux central ou 99% pour les rétinoblastomes par exemple (2). Elle peut même varier au sein d'un même type histologique : 86% pour les astrocytomes pilocytiques contre 38% pour les gliomes de haut grade (2).

Même si les cancers pédiatriques sont de bons pronostics, ils sont la 4^{ème} cause de décès chez les enfants entre 0 et 15 ans (7,8% des décès) (2). L'amélioration continue de la prise en charge permet de réduire davantage le taux de mortalité. Ainsi, le nombre de décès en France est passé de 360 en 1999 à 287 en 2014 (2). Selon l'âge, le taux de décès varie : de moins de 1% pour les enfants de moins de 1 an, à plus de 24% pour les 1-14 ans (2).

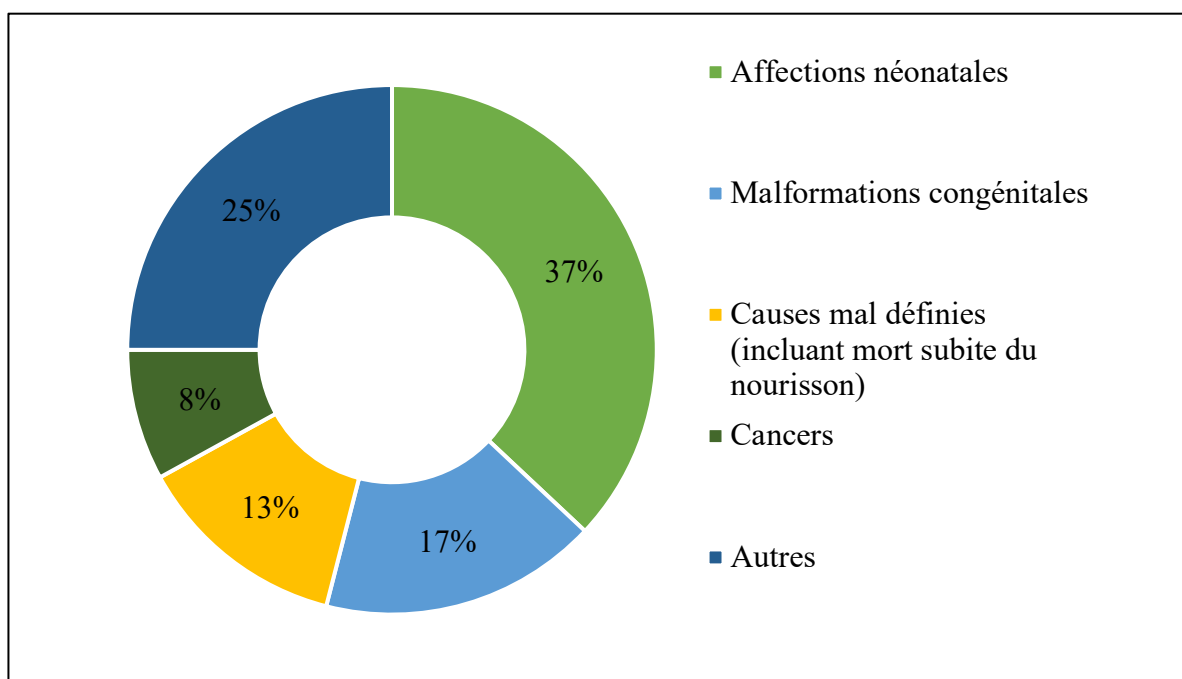


Figure 1 : Proportion des décès chez les 0-14 ans

b. Facteurs de risque

Contrairement à l'adulte, la grande majorité des cancers pédiatriques n'ont pas de cause connue. Il est rare d'attribuer un cancer à un facteur lié à l'environnement ou encore au mode de vie de l'enfant.

Des infections chroniques, comme le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), l'Epstein-Barr Virus (EBV) ou le paludisme sont des facteurs de risque de cancer chez l'enfant (4). D'autres infections peuvent augmenter le risque pour les enfants d'être atteints à l'âge adulte (Virus de l'Hépatite B (VHB) ou le Papillomavirus (HPV)). Ce risque peut être limité par des mesures prophylactiques comme la vaccination.

Des facteurs environnementaux comme les radiations ionisantes ou encore l'exposition à des pesticides ou à la cigarette lors de la grossesse semblent être associés à un risque accru de développement d'une leucémie aiguë lymphoblastique (5). L'exposition antérieure à des anticancéreux peut également être responsable d'un deuxième cancer chez les enfants (6). Cependant, les études présentant ces résultats sont souvent peu robustes et les résultats sont donc à prendre avec précaution.

Des facteurs génétiques peuvent prédisposer aux cancers pédiatriques. Actuellement, 10% des cancers pédiatriques peuvent être imputés à ces facteurs génétiques (4). De nombreux gènes sont aujourd'hui identifiés comme favorisant la survenue des pathologies cancéreuses chez l'enfant (7). Par exemple, les enfants atteints de trisomie 21 ont 20 fois plus de risque de développer une leucémie aiguë lymphoblastique et 500 fois plus de risque de développer une leucémie aigue mégacaryoblastique de type 7 (sous type de leucémie aiguë myéloïde) (8).

2. Les principaux types de cancers pédiatriques

Chez l'enfant, comme chez l'adulte, deux grands groupes de cancers peuvent être identifiés : les cancers hématopoïétiques et les tumeurs solides :

- Les cancers hématopoïétiques, ou cancers du sang, sont les cancers développés à partir de cellules du sang : globules blancs, globules rouges et plaquettes. Leur prolifération est favorisée par des altérations survenant à différents stades de la maturation des cellules. Trois grandes familles de cancers hématopoïétiques sont identifiables :
 - Les leucémies (myéloïde ou lymphoblastique, chronique ou aiguë) caractérisées par la présence de cellules sanguines anormales circulantes dans le sang
 - Les lymphomes, hodgkiniens ou non, qui touchent principalement les ganglions
 - Les myélomes, inexistantes chez l'enfant.
- Les tumeurs solides sont quant à elles induites par une multiplication excessive et anormale de cellules, cancéreuses ou non. Elles peuvent se développer dans n'importe quel tissu : peau, muqueuse, os, organes etc. On distingue deux types de tumeurs :
 - Les carcinomes, issus de cellules épithéliales (peau, muqueuses, glandes)
 - Les sarcomes, issus de cellules du tissu conjonctifs de support (os, cartilage).

Les tumeurs solides peuvent devenir métastatiques, c'est-à-dire que les cellules tumorales peuvent envahir les tissus environnants du lieu primaire de développement de la tumeur et rejoindre la circulation lymphatique ou sanguine. Les cellules, appelées métastases, pourront se propager dans l'organisme et atteindre des localisations secondaires, où la tumeur pourra se développer.

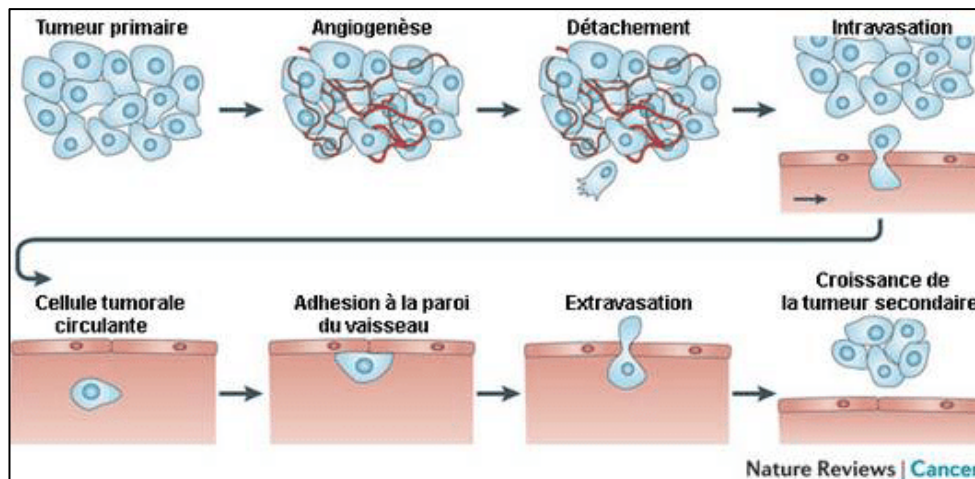


Figure 2 : Processus de formation des cancers métastatiques (9)

Les cancers de l'enfant diffèrent de ceux de l'adulte par des caractéristiques histopathologiques et biologiques spécifiques. Les cancers les plus fréquents chez les enfants (0-14 ans) sont les leucémies (29% des cancers pédiatriques, dont 80% de leucémies aiguës lymphoblastiques), les tumeurs du système nerveux central (25%), les lymphomes (10%) et les neuroblastomes (8%) (2). Chez les 15-17 ans, les cancers les plus fréquents sont les lymphomes (27%), dont 85% de lymphome de Hodgkin, les tumeurs du système nerveux central (17%) et les leucémies (16%) (1). Nous pouvons noter de grandes différences de proportions entre les cancers des enfants 0-14 ans et les adolescents 15-18 ans (10).

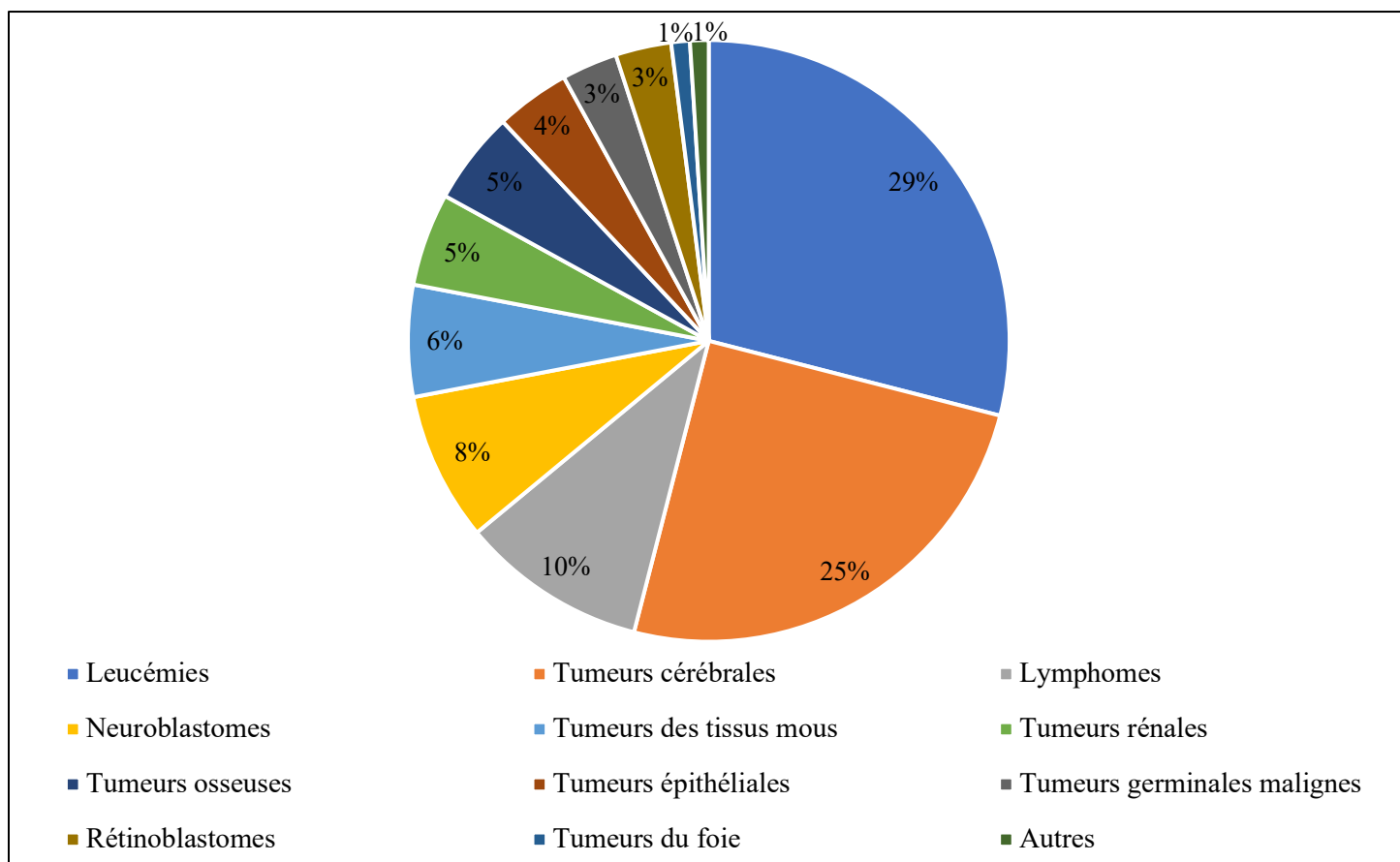


Figure 3 : Proportion des cancers chez les 0-14 ans (source : RNCE)

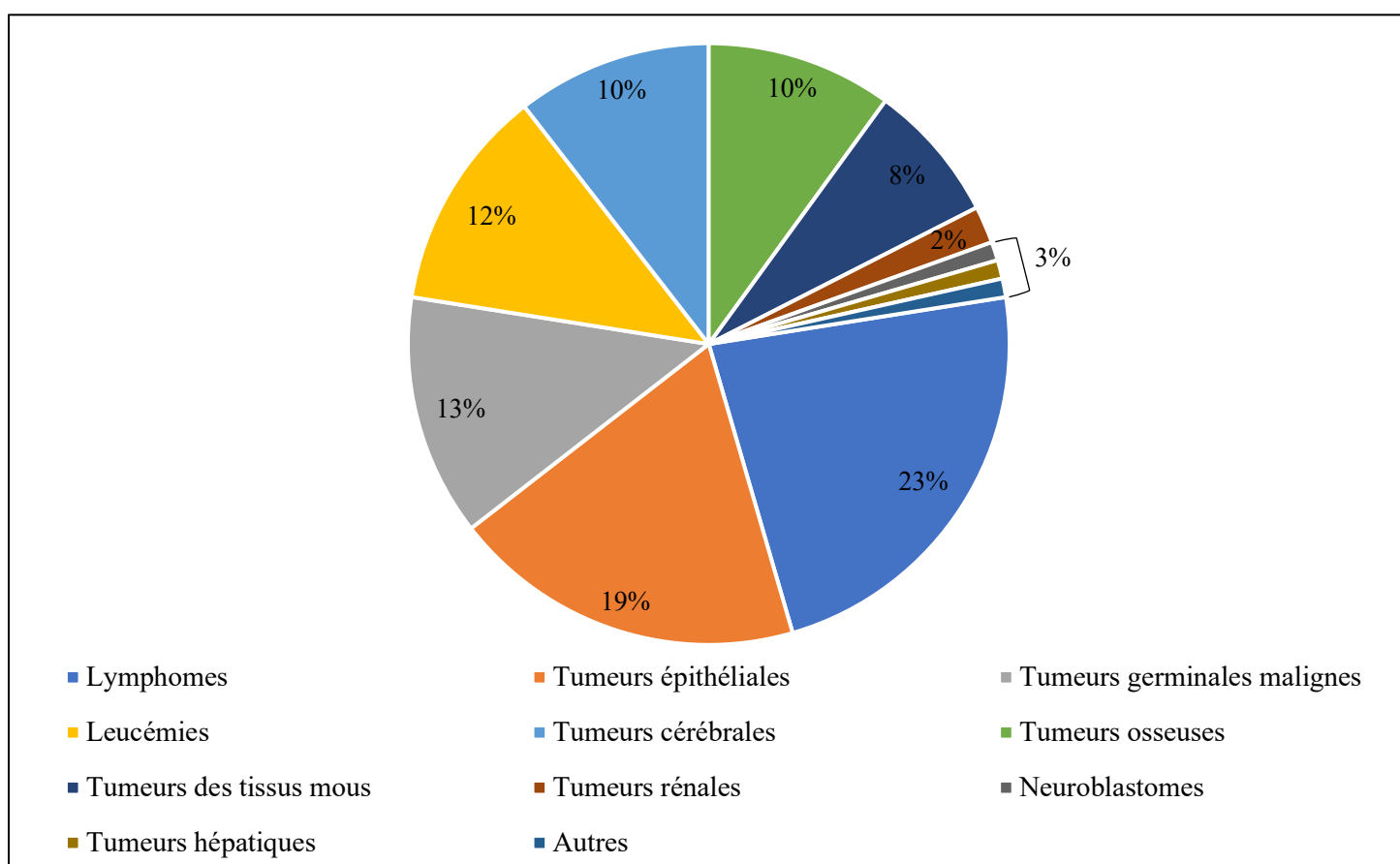


Figure 4 : Proportion des cancers chez les adolescents 15-18 ans (8)

La population pédiatrique présente également la spécificité de développer des tumeurs d'origine embryonnaire, appelées blastomes, presque inexistantes chez l'adulte. Nous pouvons citer essentiellement les neuroblastomes, les néphroblastomes ou encore les rétinoblastomes.

Une classification topographique spécifique est utilisée chez les enfants du fait qu'un même type histologique peut souvent toucher différents sites anatomiques : l'International Classification of Childhood Cancer (ICCC). Cette classification exhaustive est fondée à la fois sur le type histologique de la tumeur mais aussi sur son site primaire. Le **tableau 1** résume la répartition non exhaustive des cancers pédiatriques (0-14 ans) selon les 12 groupes diagnostiques et l'incidence sur la période 2010-2014 (2).

Tableau 1 : Effectif et incidence des cancers pédiatriques en France entre 2010 et 2014 (2)

Groupes diagnostiques selon l'ICCC	Effectif moyen annuel	Effectif moyen annuel en %	Incidence (par million)
I. Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques	514	28.9%	44
II. Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux	184	10.3%	15.7
III. Tumeurs du SNC et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales	442	24.9%	37.9
IV. Tumeurs du système nerveux sympathique	142	8%	12.1
V. Rétinoblastomes	48	2.7%	4
VI. Tumeurs rénales	98	5.5%	8.3
VII. Tumeurs hépatiques	20	1.1%	1.6
VIII. Tumeurs malignes osseuses	82	4.6%	7.1

Groupes diagnostiques selon l'ICCC	Effectif moyen annuel	Effectif moyen annuel en %	Incidence (par million)
IX. Sarcomes des tissus mous et extra osseux	112	6.3%	9.5
X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques	60	3.4%	5.1
XI. Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales	64	3.6%	5.5
XII. Autres tumeurs malignes	4	0.2%	0.4

III. L'obésité pédiatrique

1. Définition de l'obésité pédiatrique

Selon l'OMS, l'obésité est une pathologie liée à des déterminants multiples et se définit comme une accumulation excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé (11). Elle représente la cinquième cause de mortalité dans le monde (11). Elle s'accompagne de complications mécaniques (insuffisance respiratoire, apnée du sommeil, atteintes cutanées ...) et métaboliques (inflammation chronique, trouble de la régulation glycémique, troubles lipidiques, infiltration adipeuse des organes ...) (12). L'obésité pédiatrique peut persister à l'âge adulte et avoir des conséquences sur la santé à plus ou moins long terme. Le risque de persistance d'obésité à l'âge adulte dépend de l'âge de l'enfant au diagnostic : risque de 50% à 6 ans, 80% à 12 ans (13).

L'Indice de Masse Corporelle (IMC) est le reflet de la corpulence. Il est couramment utilisé pour estimer l'adiposité. Le calcul de l'IMC correspond au poids (en kilogramme) divisé par la taille au carré (en mètre). L'IMC s'exprime en kg/m².

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

Le diagnostic du surpoids et de l'obésité chez les enfants ne peut pas se faire en se fixant seulement sur des valeurs seuils d'IMC comme chez les adultes car la corpulence varie de manière physiologique en fonction de l'âge. Pour définir le surpoids ou l'obésité pédiatrique, il est nécessaire de reporter l'IMC calculé sur les courbes de corpulence des enfants.

Les courbes de corpulence utilisées dans les carnets de santé des enfants français utilisent des seuils pour définir le surpoids et l'obésité chez l'enfant et l'adolescent. Ces seuils sont issus des références françaises et des références de l'International Obesity Task Force (IOTF). L'IOTF est une organisation mondiale de lutte contre l'obésité pédiatrique. Deux méthodes permettent de diagnostiquer si un enfant est en obésité ou en surpoids (12) :

- Les percentiles : au-delà du 97^{ème} percentile, un enfant est considéré en surpoids, sans distinction entre le surpoids et l'obésité. Le 97^{ème} percentile signifie que théoriquement, 97% des enfants ont un poids inférieur à celui mesuré.
- L'IOTF : il permet de distinguer le surpoids de l'obésité. On distingue l'IOTF 25 et l'IOTF 30 qui permettent de définir respectivement le surpoids et l'obésité chez l'enfant. IOTF 25 signifie que la courbe de référence atteint la valeur d'IMC 25 kg/m² à 18 ans, l'IOTF 30 signifie que la courbe de référence atteint la valeur d'IMC 30 kg/m² à 18 ans.

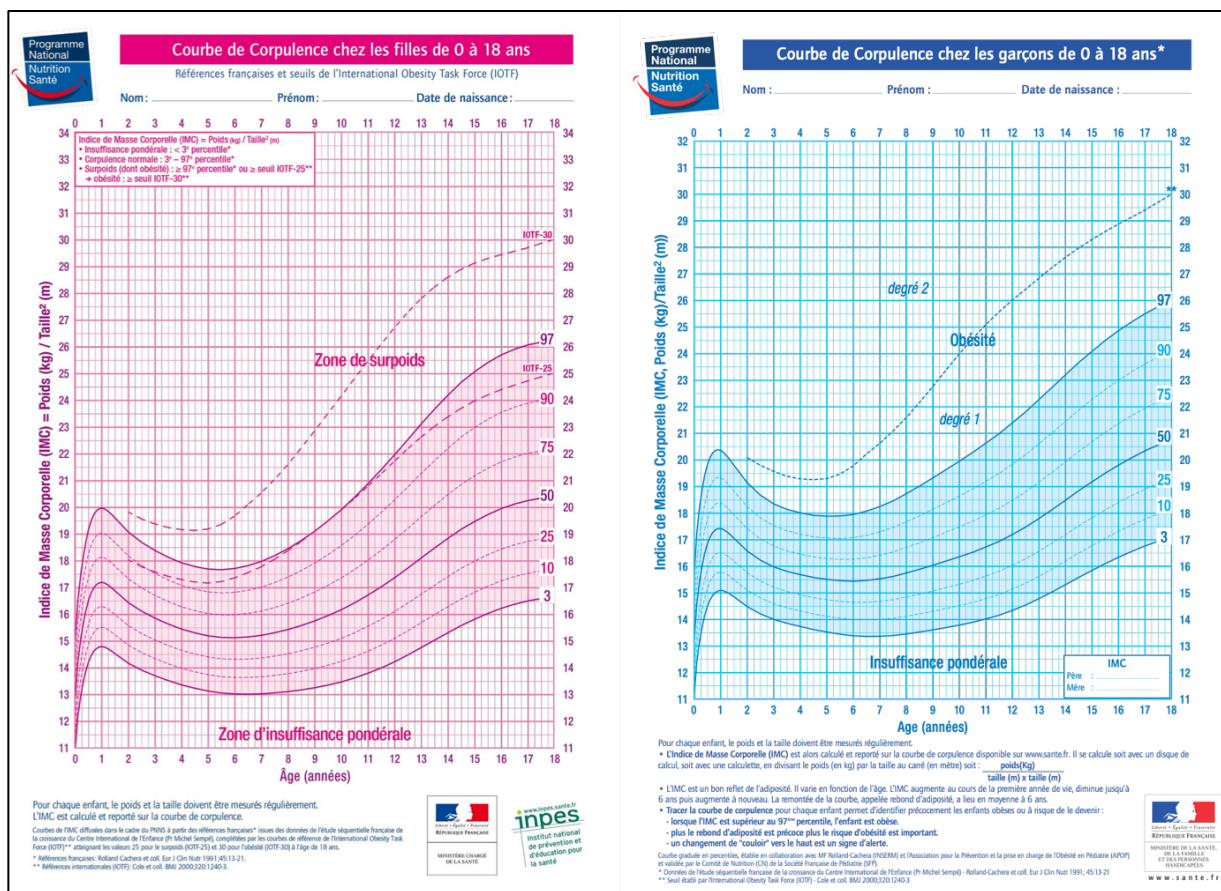


Figure 5 : Courbes de corpulence pédiatrique utilisées en France

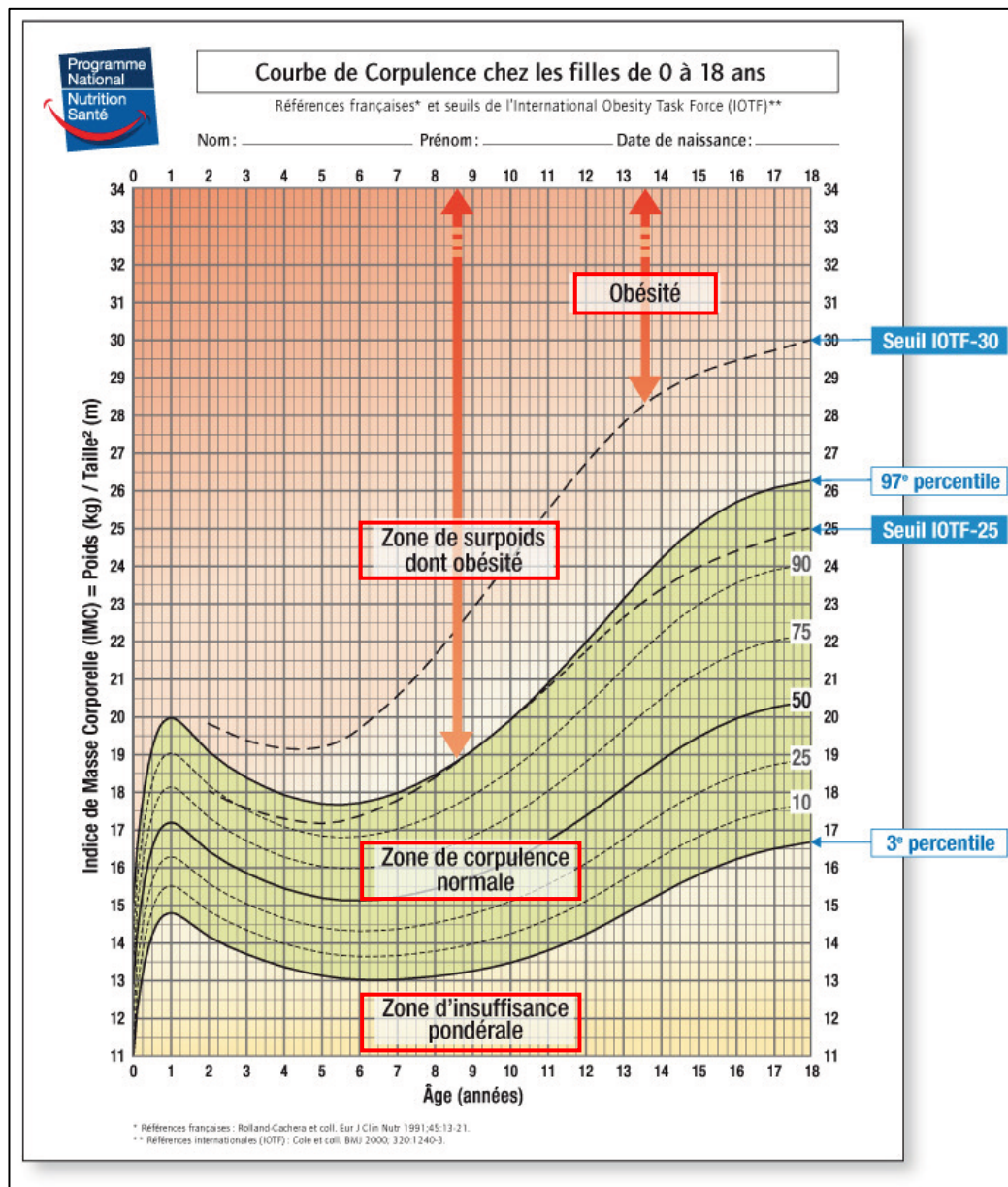


Figure 6 : Statuts pondéraux appliqués à la courbe de corpulence chez les filles

L'IMC présente cependant des limites. En effet, il ne quantifie pas l'adiposité totale du corps. Son augmentation peut être liée à plusieurs éléments autres que la prise de poids. Il ne permet pas de faire la distinction entre la masse musculaire et la masse grasse. Pour deux IMC identiques, la composition corporelle et la répartition du tissu adipeux peut varier d'un individu à l'autre. Une personne grande et musclée peut avoir un IMC important sans pour autant avoir un excès de masse grasse entraînant un surpoids (14).

2. Épidémiologie de l'obésité pédiatrique

Même si pendant longtemps le nombre d'enfants en surpoids n'a cessé d'augmenter, il semble se stabiliser depuis quelques années (12). En France, la proportion d'enfants en surpoids (IMC > 97^{ème} percentile) est de 17%, la proportion d'enfants obèses (IMC > IOTF 30) est de 3,9% (15). Ces proportions sont supérieures aux autres pays européens mais largement inférieures aux pays nord-américains comptant 30% d'enfants en surpoids et presque 10% d'enfants obèses (16). La proportion de filles en surpoids est globalement plus importante que celle des garçons, même si cette différence n'est pas significative (16). Les enfants dont les parents sont obèses ont un IMC moyen supérieur à ceux dont les parents ne sont pas en surpoids (17). La classe sociale des enfants peut également influencer la corpulence : les enfants d'ouvriers ont un IMC moyen supérieur aux enfants de cadres (17).

3. Physiopathologie de l'obésité

La physiopathologie de l'obésité pédiatrique est complexe car elle résulte de la combinaison de nombreux facteurs notamment individuels et sociétaux (*Figure 5*). Quatre groupes de facteurs peuvent être principalement responsables de l'obésité : les facteurs biologiques, génétiques, comportementaux et environnementaux (18).

Facteurs biologiques : l'hypothalamus est régulé par des hormones clés et permet de réguler l'appétit. La ghréline, hormone libérée par l'estomac, est une hormone orexigène, c'est-à-dire qu'elle stimule l'appétit. La leptine, sécrétée par le tissu adipeux, est une hormone anorexigène, c'est-à-dire qu'elle inhibe la sensation de faim en contrôlant la sensation de satiété. Ces hormones régulent l'équilibre énergétique en stimulant ou en inhibant la faim. Une dysrégulation de ces hormones peut être responsable de l'obésité. Le stress, des dysfonctionnements émotionnels ou des pertes de signaux de détection calorique peuvent être à l'origine de cette dysrégulation hormonale. Il a été également démontré qu'un déséquilibre du microbiote intestinal peut être responsable d'une prise de poids chez l'enfant.

Facteurs génétiques : les causes génétiques de l'obésité peuvent être monogéniques ou polygéniques. Les causes monogéniques sont rares, elles représentent principalement des mutations de la voie de la leptine / mélanocortine dans l'hypothalamus, responsable de l'action satiétogène, essentielle à la régulation de l'alimentation.

Environ 3% des enfants obèses présentent une mutation du gène de la leptine. L'obésité polygénique est plus courante. Elle est causée par l'effet combiné de plusieurs variants génétiques. De nombreux variants génétiques ont été identifiés comme responsables d'une prise de poids importante en augmentant la sensation de faim.

Facteurs comportementaux : les jeunes enfants apprennent à manger en observant les autres et peuvent acquérir de mauvaises habitudes alimentaires. Les parents déterminent le type d'aliments mis à disposition de l'enfant, souvent corrélé au niveau social familial. Lors de la scolarisation, des options alimentaires souvent variées sont proposées permettant à l'enfant de diversifier son alimentation, mais ils développent également une autonomie pouvant conduire à de mauvaises habitudes alimentaires, favorisant la prise de poids. La sédentarité des enfants contribue également au surpoids.

Facteurs environnementaux : depuis plusieurs années, l'accès à la restauration rapide, aux produits transformés et à d'autres produits hypercaloriques et sucrés favorise la survenue de l'obésité dans les populations pédiatriques. De plus, les enfants sont de plus en plus sédentaires, limitant leurs activités physiques et favorisant la prise de poids. D'autres facteurs protecteurs, comme l'allaitement, semblent montrer un risque plus faible de surpoids chez les enfants.

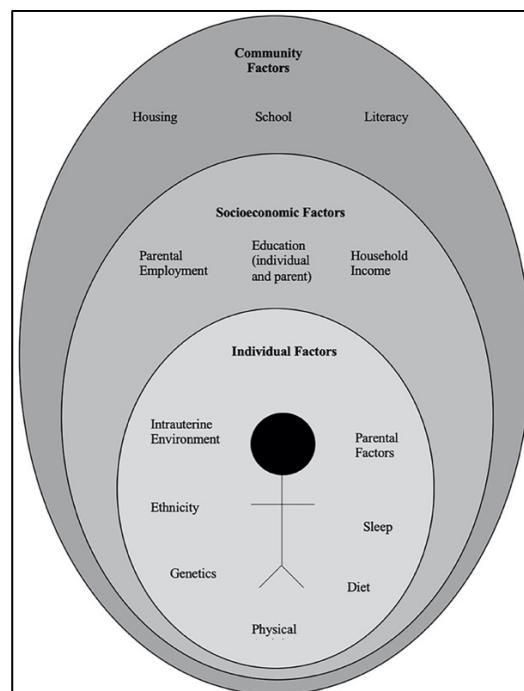


Figure 7 : Causes multifactorielles de l'obésité pédiatrique (18)

4. Obésité et cancer

Chez l'adulte, il a été démontré que certains cancers pouvaient être attribués à une surcharge pondérale. Le surpoids est responsable de presque 4% des nouveaux cas de cancers dans le monde, 5,4% en France (19). L'obésité est classée comme cancérigène par le Centre Internationale de Recherche sur le Cancer (CIRC) pour les cancers suivants : œsophage, pancréas, rein, prostate, endomètre, colon-rectum, foie, vésicule biliaire et sein (19).

Chez l'enfant et l'adolescent, le surpoids ou l'obésité augmente le risque de développer des cancers à l'âge adulte. Chez les garçons, la surcharge pondérale est liée à une augmentation du risque de cancer du côlon, de l'œsophage, du foie, du pancréas et du rein à l'âge adulte (19). Chez les filles, elle est liée à une augmentation du risque de cancer du côlon, de l'œsophage du foie et des ovaires à l'âge adulte (19).

L'obésité pédiatrique peut aussi avoir des conséquences dès l'enfance. Les enfants en surpoids ont plus de risque de développer des cancers hématopoïétiques (20). Ils présentent également un risque de rechute après la rémission de leur maladie et un risque de décès durant leurs traitements plus important (20). Un enfant obèse au diagnostic de sa leucémie a un risque de mortalité 35% plus élevé par rapport à un enfant non obèse (20).

IV. Pharmacologie de l'enfant en surpoids

La pharmacologie est une discipline scientifique étudiant les mécanismes d'interactions entre une substance active et l'organisme dans lequel il agit à visée thérapeutique. Elle nous permet d'étudier notamment les moyens d'administrations des médicaments, le comportement de ceux-ci dans l'organisme, mais aussi les interactions médicamenteuses ou encore les effets secondaires attendus. Deux spécialités constituent la pharmacologie : la pharmacocinétique et la pharmacodynamie. La pharmacocinétique décrit l'influence de l'organisme sur un médicament. On la divise traditionnellement en quatre étapes : administration, distribution, métabolisme et élimination (ADME). La pharmacodynamie décrit quant à elle les effets d'une substance active sur l'organisme, l'interaction du médicament avec sa cible, elle est donc une composante de l'effet thérapeutique recherché. Les doses des médicaments à administrer chez les enfants sont ainsi déterminées à partir de la pharmacologie, lors d'essais cliniques menés dans la population pédiatrique investiguant à la fois la pharmacocinétique et la pharmacodynamie. Seule la pharmacocinétique sera étudiée dans ce travail en raison du manque de données de l'impact de l'obésité sur la pharmacodynamie.

1. Impact de l'obésité sur la pharmacocinétique

La pharmacocinétique étudie le devenir du médicament dans l'organisme. Elle permet d'étudier le comportement du médicament dans l'organisme, et de connaître l'influence potentielle des caractéristiques de populations spécifiques (personnes âgées, enfants, obèses ...) ou des médicaments associés. Les étapes de la pharmacocinétique, que l'on abrège par ADME, sont : l'absorption (A), la distribution (D), le métabolisme (M) et l'élimination (E). L'obésité peut entraîner des modifications de la pharmacocinétique que l'on peut mettre en évidence par l'évaluation des paramètres associés : la biodisponibilité (F), le volume de distribution (Vd), la clairance rénale (Cl_R) ou hépatique (Cl_H) ...

a. Absorption

L'absorption est le processus par lequel le principe actif atteint la circulation systémique à partir de son site d'administration. Elle est principalement conditionnée par le mode d'administration, les propriétés physico-chimiques du médicament, la forme galénique ainsi que des facteurs liés au patient comme la motilité gastrique, pH gastrique etc.

L'absorption peut être évaluée par le facteur de biodisponibilité (F) qui définit la fraction de médicament passée dans la circulation systémique et par la constante d'absorption (K_a) qui définit la capacité du principe actif à être absorbé et à atteindre la circulation systémique comme par exemple à travers la muqueuse gastrique pour les médicaments par voie orale. Chez les patients en surpoids, aucune modification significative de l'absorption n'a été identifiée (21). Cependant, l'inflammation causée par l'obésité peut être responsable d'une augmentation de la perméabilité gastrique, augmentant la concentration plasmatique de médicament (22). Une accélération de la vidange gastrique peut être observée mais cela impacte peu la réponse pharmacologique (23). L'obésité est également associée à une augmentation significative du tissu adipeux sous-cutané, ce qui peut potentiellement diminuer l'absorption transdermique, sous-cutanée ou intramusculaire des médicaments (24). Cependant, ces données ont été évaluées dans la population adulte. Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'absorption et ses modifications chez les enfants obèses.

b. Distribution

La distribution décrit la diffusion du médicament dans l'organisme. Elle dépend de l'affinité du principe actif avec les protéines plasmatiques (albumine et α_1 -glycoprotéine acide principalement) et tissulaires, la liposolubilité, la composition corporelle et la perfusion sanguine des organes.

Le paramètre pharmacocinétique quantitatif de la distribution du principe actif est le volume de distribution (Vd). Il correspond au volume de diffusion du médicament. Il s'agit d'un volume fictif dans lequel le médicament devrait être réparti pour être à la même concentration que dans le plasma. Plus le Vd est important, plus le principe actif présente une importante perfusion tissulaire. La valeur du Vd dépend de variables liées à la molécule (liposolubilité, taux de liaison aux protéines plasmatiques, coefficient de distribution tissulaire) mais aussi de variables liées au patient (composition corporelle, ratio masse grasse / masse maigre, volume extracellulaire, perfusion sanguine des organes).

L'enfant obèse présente une composition corporelle modifiée. Il est donc sujet à une modification de la distribution des principes actifs par rapport à un enfant de poids moyen. Chez l'enfant en surpoids, on constate une augmentation du Vd favorisée par divers facteurs :

une augmentation du volume sanguin, une augmentation de la masse grasse et maigre, une augmentation du débit cardiaque (21).

La distribution des médicaments hydrosolubles est relativement confinée au secteur plasmatique et à l'eau extracellulaire. Ces volumes sont augmentés chez le sujet en surpoids même si cette augmentation reste modeste. Ainsi, le Vd des molécules hydrosolubles sera légèrement augmenté chez le patient en surpoids (25). Pour les médicaments liposolubles, la diffusion s'effectue dans le tissu adipeux. Le Vd sera donc augmenté chez le patient en surpoids dû à une augmentation du tissu adipeux (25).

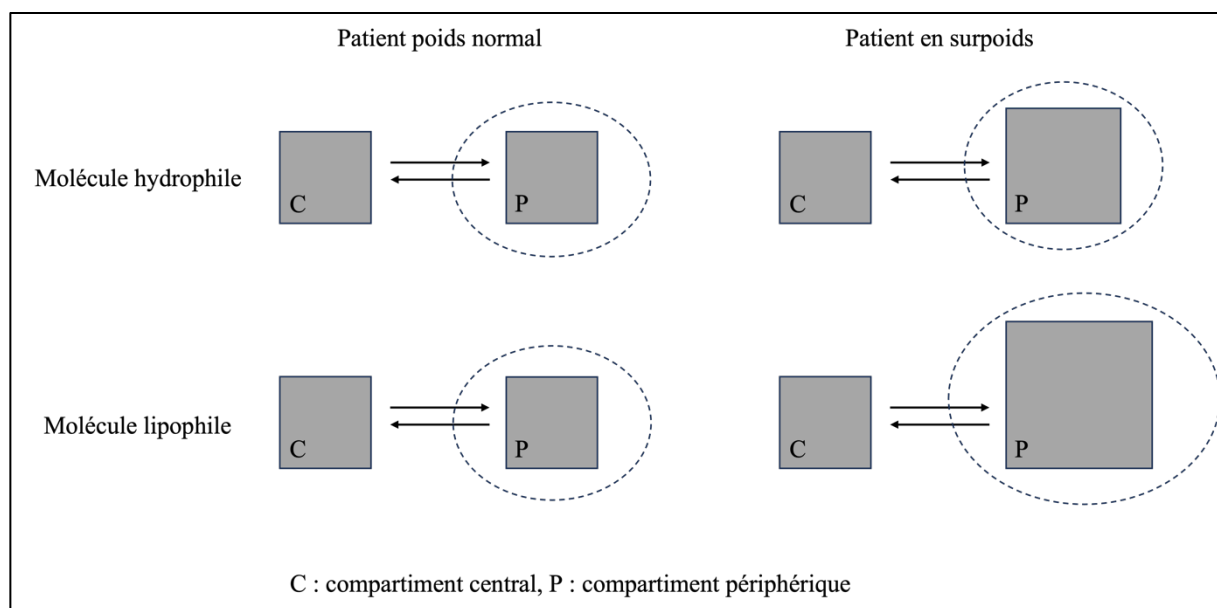


Figure 8 : Distributions des médicaments chez le patient non obèse / obèse (26)

La liaison aux protéines plasmatiques peut également être modifiée chez l'enfant obèse. Les protéines plasmatiques restreignent la diffusion des principes actifs en formant des complexes avec les médicaments. Ainsi, deux formes de principes actifs sont retrouvées dans le sang circulant : la fraction libre (f_u) et la fraction liée. Seule la forme libre est active pharmacologiquement et peut diffuser à travers les tissus. Chez le sujet obèse, la quantité d'albumine est stable. Cependant, la quantité d' α 1-glycoprotéine acide (aussi appelée orosomucoïde) est augmentée, en raison d'une inflammation chronique causée par l'obésité. Cette augmentation de protéines plasmatiques entraîne une fraction liée plus importante, donc une quantité de médicament pharmacologiquement active plus faible (27).

c. Métabolisme

Le métabolisme correspond à la transformation du médicament par l'organisme en vue de son élimination. Il s'exerce presque exclusivement dans le foie, mais également dans les reins, les poumons ou encore les intestins. Au niveau hépatique, il se fait par l'intermédiaire d'enzymes : les enzymes de phase I (fonctionnalisation) et les enzymes de phases II (conjugaison), dans le but d'obtenir un produit éliminable ensuite dans les urines ou la bile. La première phase de fonctionnalisation n'est pas obligatoire alors que la deuxième de conjugaison l'est.

Enzymes de phase I : le plus important système enzymatique du métabolisme de phase I est le cytochrome P450 (CYP450) composé de diverses isoenzymes distinctes (CYP3A4, CYP2E1, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ...). Chez l'enfant, l'activité des enzymes est différente de celle chez l'adulte et dépend de l'état de maturation (28). L'activité est en effet réduite chez les nouveau-nés, l'acquisition de l'activité adulte au fil du temps est propre à chaque isoforme de l'enzyme (28). Quant au surpoids, il entraîne une infiltration graisseuse du foie pouvant altérer l'activité des enzymes et retarder l'élimination. Globalement, la majorité des cytochromes présentent une activités réduites chez le sujet obèse, exceptés la famille des CYP2C et le CYP2E1 qui présentent une activité plus importante chez le sujet obèse (29). Cependant ces résultats ont été identifiés chez l'adulte obèse, aucun résultat n'est disponible dans la population pédiatrique.

Enzymes de phase II : les enzymes principales de la phases II sont des transférases. On retrouve majoritairement l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT) qui représente 50% de l'activité des enzymes de phase II (25). Comme pour les cytochromes, l'UGT présente une activité beaucoup plus faible chez l'enfant que chez l'adulte. Elle atteint une activité similaire à celle de l'adulte vers 1 an (28). L'activité de l'UGT est augmentée chez le patient obèse, augmentant la biotransformation des molécules (30). La clairance hépatique est donc augmentée, davantage encore pour les molécules avec une forte élimination hépatique (21). Enfin, le débit de perfusion hépatique est augmenté entraînant également une augmentation de la clairance hépatique et ainsi une potentielle sous-exposition (21).

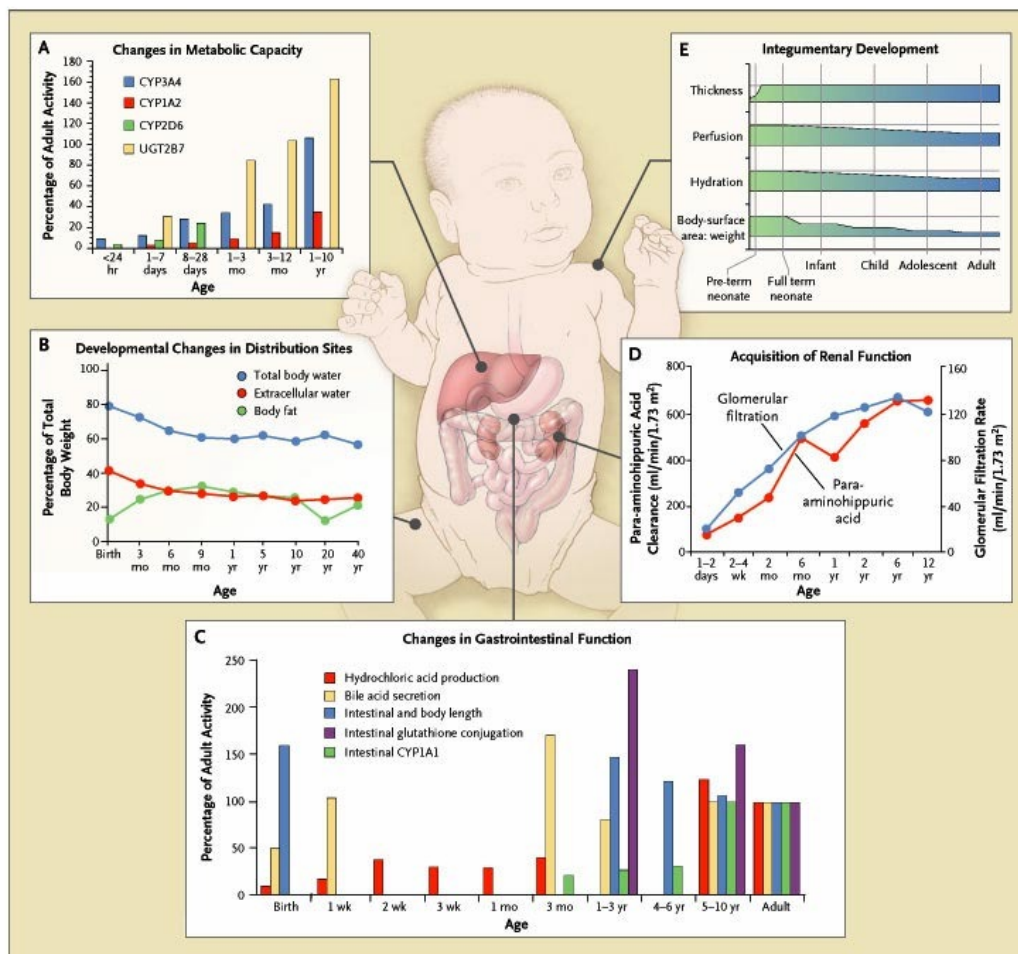


Figure 9 : Modifications des facteurs physiologiques d'élimination chez l'enfant (28)

d. Élimination

L'élimination consiste en l'excrétion du principe actif de l'organisme. Le processus concerne le médicament sous forme inchangée et ses métabolites. Elle se fait majoritairement par le rein. Les paramètres pharmacocinétiques quantitatifs de l'élimination sont la clairance du médicament (Cl) et la demi-vie ($t_{1/2}$). La clairance du médicament représente le volume de plasma totalement épuré du médicament par unité de temps. Plus la clairance est élevée et plus les capacités d'élimination du médicament sont importantes. La demi-vie représente quant à elle le temps nécessaire pour que la concentration sanguine du médicament diminue de moitié. La demi-vie dépend directement de la clairance et du Vd. Plus la demi-vie est importante, plus le médicament restera longtemps dans l'organisme. On considère qu'un médicament est entièrement éliminé de l'organisme au bout de 5 à 7 demi-vies, correspondant respectivement à 97 et 99% du médicament éliminé.

Le rein reste la principale voie d'excrétion des médicaments. L'élimination est réalisée au niveau de l'unité fonctionnelle du rein : le néphron. Elle se fait via les phénomènes de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire. Chez les patients obèses, les activités de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire sont augmentées : la Cl_R est augmentée, le médicament est donc plus rapidement éliminé (30). L'augmentation de la taille des reins, donc du nombre de néphrons et de la perfusion rénale, participent également à une Cl_R plus importante chez l'enfant obèse (21).

2. Descripteurs de poids et de taille chez l'enfant

Plusieurs descripteurs anthropométriques peuvent être utilisés pour calculer les doses de chimiothérapies chez les enfants. Plusieurs méthodes de calculs des doses peuvent être utilisées avec l'Indice de Masse Corporelle, la surface corporelle, le poids corporel total, le poids corporel idéal ou encore le poids corporel ajusté.

a. Indice de Masse Corporelle (IMC)

L'Indice de Masse Corporelle (IMC) ou *Body Mass Index (BMI)* correspond au rapport entre la masse (en kg) sur la taille au carré (m^2). Il permet de déterminer la corpulence des patients et de déterminer les populations en surpoids et obèses.

b. Surface corporelle (SC)

La surface corporelle (SC) ou *Body Surface Area (BSA)* correspond à la surface externe de la peau qui recouvre le corps humain. Le poids et la taille sont les données nécessaires au calcul de la SC. Elle est historiquement utilisée pour le calcul des posologies mais elle n'intervient pas dans la cinétique des médicaments. En pharmacocinétique, l'exposition systémique à un médicament est représentée par l'aire sous la courbe (AUC), ainsi les doses doivent être adaptées à l'individu selon ses propres paramètres, représentés empiriquement par sa surface corporelle. L'ajustement des doses de chimiothérapies selon la SC des patients reposent sur le principe que plus la SC est importante, plus le V_d le sera également. Pour atteindre une exposition optimale et similaire entre les individus, les doses sont calculées à partir de la SC (31).

Pour calculer la surface corporelle d'un enfant, plusieurs formules peuvent être utilisées. Au sein du centre de l'Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique (IHOPe) de Lyon, les formules utilisées pour calculer la surface corporelle des enfants sont :

- Formule de Crawford (enfants < 18 mois) :

$$SC (m^2) = \frac{(4 \times P (kg) + 7)}{(90 + P (kg))}$$

- Formule de Mosteller (enfants > 18 mois) :

$$SC (m^2) = \sqrt{\frac{(P (kg) \times T (cm))}{3600}}$$

Compte tenu de la grande variété de formules, des résultats aléatoires et de la complexité à les utiliser, la surface corporelle est moins utilisée chez les enfants, en particulier pour les plus petits (enfants < 10 kg et / ou < 1 an) pour le calcul des doses de chimiothérapies contrairement à l'adulte.

Enfin, la surface corporelle est un mauvais indicateur du profil anthropométrique des enfants. En effet, un enfant grand et musclé pourra avoir une surface équivalente à un enfant petit en situation d'obésité importante. Par exemple :

- Un enfant de 116 kg et 1m50 et un adolescent de 79 kg et 2m20 auront tous les deux une surface corporelle de 2,2 m². Les deux enfants risquent de voir leurs doses plafonnées à 2m² ;
- Un enfant de 81 kg et 1m et un enfant de 40.5 kg et 2 m auront tous les deux une surface corporelle de 1.5 m². Dans ce cas de figure, malgré le surpoids apparent du premier, aucune adaptation de dose ne serait réalisée car la surface corporelle est inférieure à 2 m², ce qui interroge sur le rationnel du plafonnement des doses à 2 m².

c. Le poids corporel total

Le poids corporel total ou *TBW* (= *Total Body Weight*) correspond au poids réel du patient mesuré à l'aide d'une balance. Il est exprimé en kilogrammes (kg) et représente la masse réelle du patient au moment de la mesure. Le poids corporel total peut directement être utilisé aujourd'hui pour calculer les doses de chimiothérapies chez les enfants obèses ou non, contrairement aux adultes chez qui la surface corporelle est majoritairement utilisée. C'est le cas majoritairement pour les plus petits (< 10 kg et / ou < 1 an). L'utilisation du poids chez les plus petits, plutôt que la surface corporelle, permet d'éviter des surdosages qui pourraient se révéler toxique chez les nourrissons. La conversion d'une posologie en mg/kg à mg/m² se fait selon un facteur 30. En effet, nous considérons qu'un enfant pèse 30 kg lorsque sa surface corporelle est égale à 1 m². Par exemple, chez les enfants de moins de 1 an et / ou de moins de 10 kg, la posologie de vincristine est de 0,05 mg/kg contrairement à un enfant de plus de 10 kg et / ou de plus de 1 an chez qui la posologie sera de 1,5 mg/m². Chez l'enfant obèse, l'utilisation du poids corporel total peut conduire à des posologies supra-thérapeutiques. Pour certaines molécules, il est donc possible d'utiliser le poids corporel idéal ou le poids corporel ajusté permettant théoriquement de limiter le risque de posologie supra-thérapeutique.

d. Le poids corporel idéal

Le poids corporel idéal ou l'*IBW* (= *Ideal Body Weight*) correspond au poids approprié par rapport à une taille pour lequel le patient présente le moins de risque de développer des comorbidités et de mortalité (32). Chez l'adulte, le poids corporel idéal est calculé à partir du sexe et de la taille du patient. Il ne prend pas en compte le poids réel du patient.

Formule de Devine utilisée chez l'adulte pour le calcul du poids corporel idéal :

$$\text{IBW en kg (homme)} = 50 + 0,91 \times [\text{taille (cm)} - 152]$$

$$\text{IBW en kg (femme)} = 45 + 0,91 \times [\text{taille (cm)} - 152]$$

Chez les enfants, trois méthodes sont principalement utilisées pour estimer l'IBW. La méthode McLaren utilise le 50^{ème} percentile de poids pour une taille donnée, la méthode Moore utilise le percentile de poids correspondant à la taille et la méthode BMI utilise l'IMC 50^{ème} percentile pour le poids. Actuellement, la méthode BMI est la méthode majoritairement utilisée pour calculer le poids corporel idéal chez l'enfant.

Méthode McLaren : la méthode McLaren est la méthode historique de mesure du poids idéal corporel et a été développée à l'origine pour classer les malnutritions. Il s'agit d'une méthode basée sur les courbes de croissance qui compare le poids et la taille en fonction de l'âge du patient. Cette méthode consiste à tracer une ligne verticale à la taille de l'enfant sur la courbe taille-âge et déterminer le poids corporel correspondant au 50^{ème} percentile sur la courbe poids-âge, afin de déterminer le poids corporel idéal (33).

Dans l'exemple ci-dessous, pour un enfant de 120cm, le poids idéal d'un garçon sera de 22 kg.

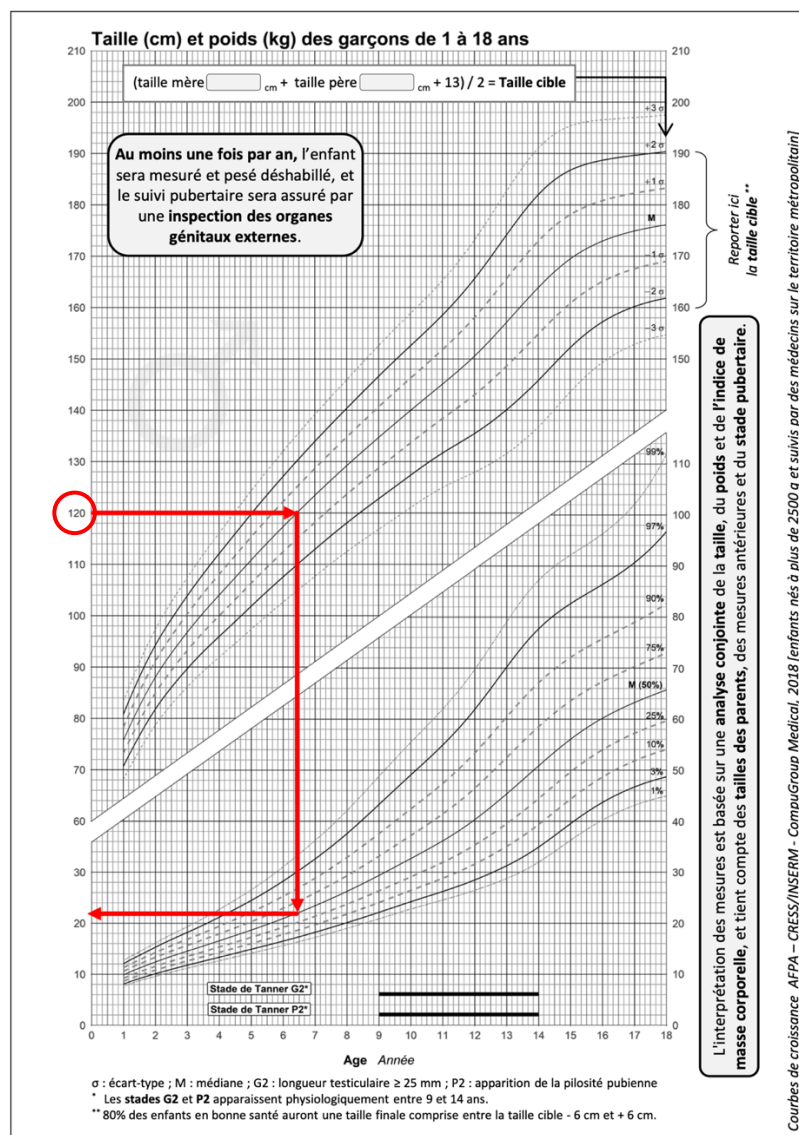


Figure 10 : Exemple de détermination du poids corporel idéal - méthode McLaren

Méthode Moore : la méthode de Moore permet de calculer le poids de l'enfant selon le percentile correspondant à la taille de l'enfant pour son âge (32).

Dans l'exemple ci-dessous, un enfant de 5 ans mesurant 120cm possède une taille correspond au 97^{ème} percentile pour son âge. Le poids corporel idéal est égal au poids correspondant au 97^{ème} percentile pour un patient de 5 ans, soit 24 kg pour ce patient.

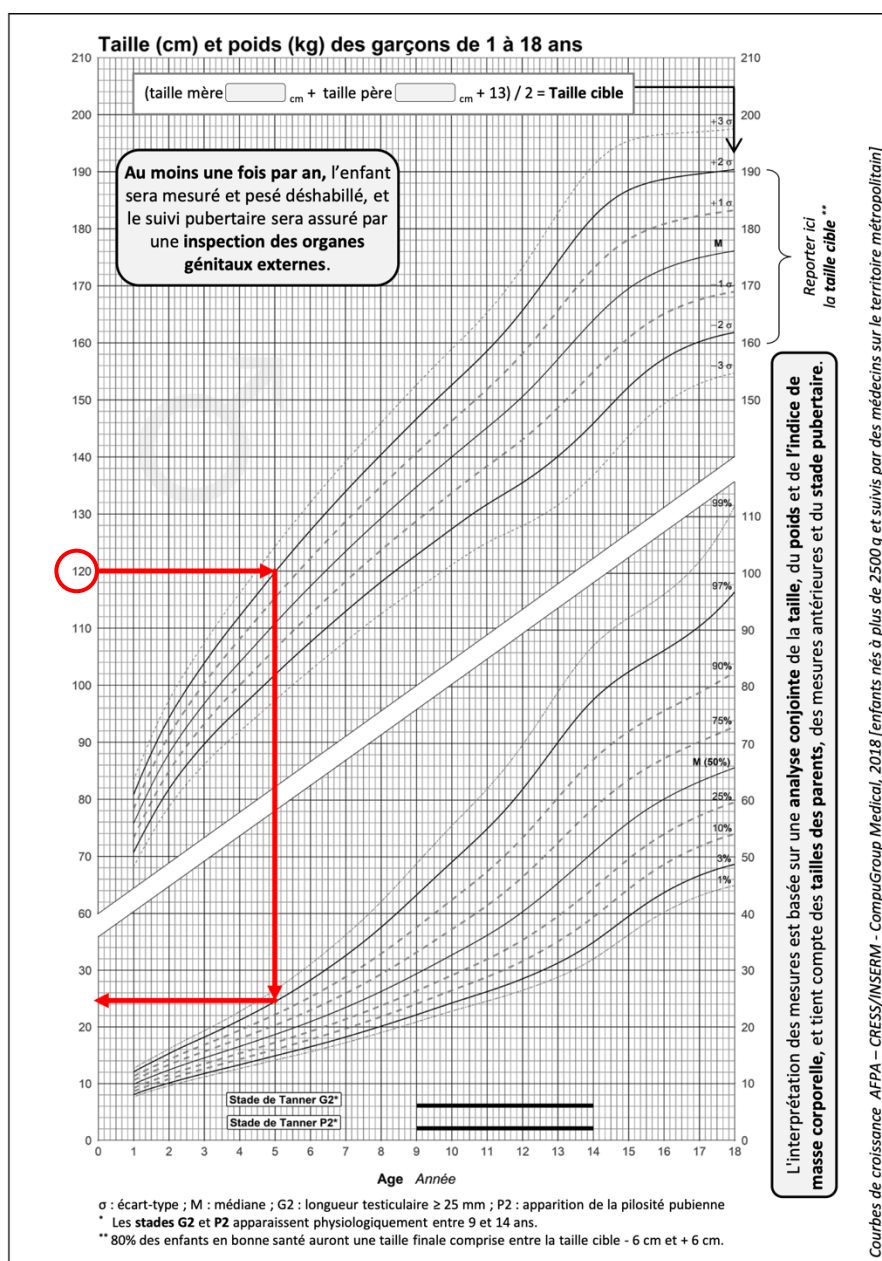


Figure 11 : Exemple de détermination du poids corporel idéal - méthode Moore

Méthode « BMI » : la méthode « BMI » ou « *Body Mass Index* », permet de déterminer le poids idéal corporel à partir de l'IMC des enfants. C'est la méthode la plus récente, et qui reste aujourd'hui la plus utilisée. Le poids corporel idéal est calculé à partir de l'IMC au 50^{ème} percentile pour l'âge de l'enfant et sa taille selon l'équation suivante :

$$\text{Poids corporel idéal} = [\text{IMC au 50^{ème} percentile pour l'âge de l'enfant} \times \text{taille (m)}]$$

Dans l'exemple ci-dessous, pour un enfant de 5 ans, mesurant 120 cm, l'IMC au 50^{ème} percentile correspond à un IMC de 15,5 kg/m². Selon l'équation de la méthode « BMI », le poids idéal de cet enfant est de 18,6 kg.

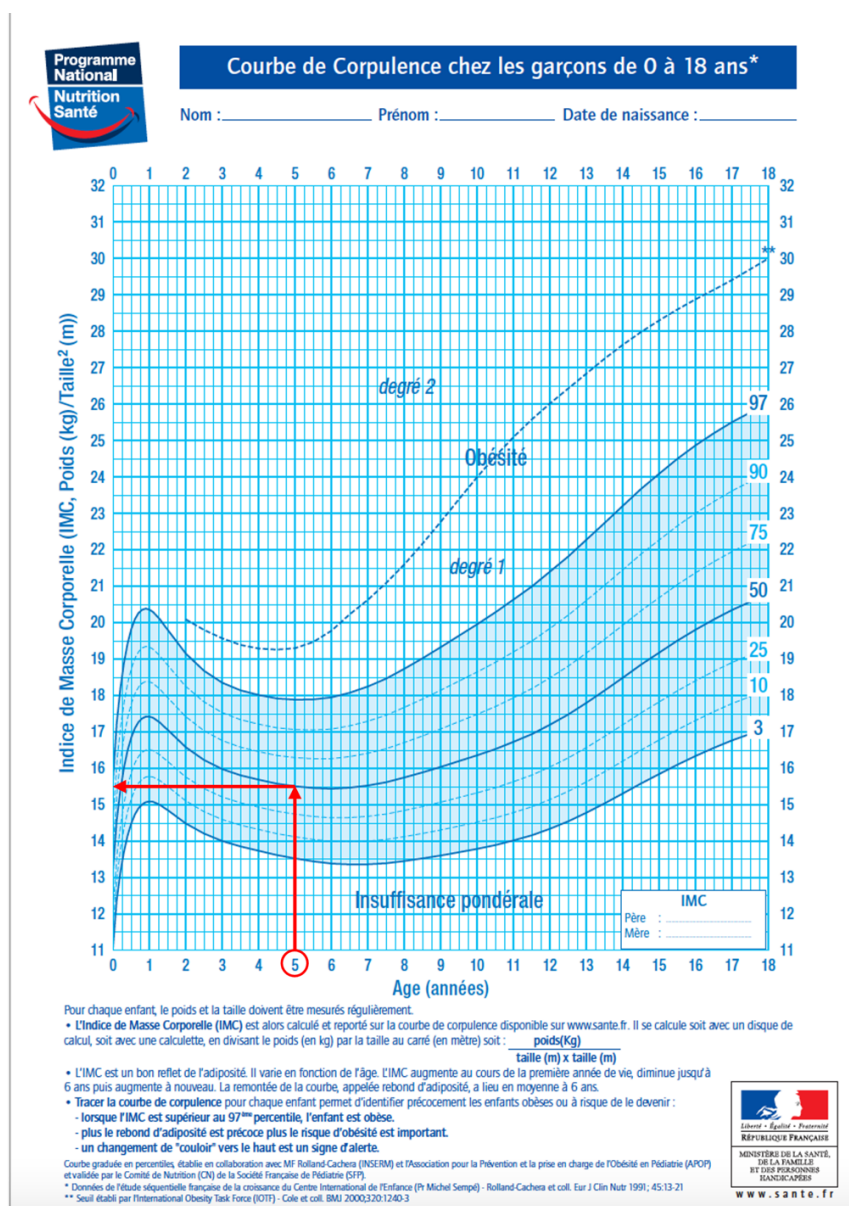


Figure 12 : Exemple de détermination du poids corporel idéal - méthode "BMI"

Les poids mesurés avec les différentes méthodes ne sont pas strictement identiques. Chacune des méthodes présente ses avantages et ses limites : les trois méthodes utilisent des courbes de croissance, outils simples à utiliser, cependant la méthode McLaren n'est pas adaptée aux enfants de grandes tailles, la méthode Moore nécessite des approximations trop importantes et la méthode BMI nécessite une étape de calcul supplémentaire (33). Des études ont comparé les différentes formules et leurs résultats. Globalement, l'intégralité des méthodes présente une bonne corrélation chez les patients de moins de 50 kg. Au-delà de 50 kg, les résultats divergent significativement, principalement en raison des biais liés au sexe (25).

e. Le poids corporel ajusté

Le poids corporel ajusté ou *ABW* (= *Adjusted Body Weight*) prend en compte le fait que le surpoids est aussi lié à une augmentation de la masse maigre (25). Le poids corporel ajusté est calculé à partir du poids corporel idéal, du poids corporel total et d'un facteur de correction *k*. Le facteur de correction *k* est différent selon le type de molécule utilisée : généralement il est égal à 0,25 ou 0,4.

Formule utilisée pour le calcul de l'ABW :

$$ABW \text{ (kg)} = IBW \text{ (kg)} \times k \times (TBW \text{ (kg)} - IBW \text{ (kg)})$$

Avec $k = 0,25$ ou $0,4$ en fonction du facteur utilisé

Il est important de déterminer le descripteur anthropométrique le plus adapté aux prescriptions de doses de chimiothérapies chez les patients en surpoids. Nombre d'études récentes suggèrent que le poids corporel total (TBW) est le meilleur descripteur pour la détermination de la posologie (25). Cependant, ces affirmations sont le plus souvent issues d'études chez l'adulte obèse. Il est donc difficile d'évaluer avec précision l'extrapolation réalisée entre l'adulte et l'enfant. Théoriquement, il est possible de prévoir le comportement d'un médicament compte tenu de sa physico-chimie et d'identifier le meilleur descripteur anthropométrique à utiliser :

- Un médicament hydrosoluble a une distribution limitée aux tissus maigres, le calcul de la posologie doit être théoriquement basée sur le poids corporel idéal (IBW) ou le poids corporel ajusté (ABW), selon la distribution plus ou moins limitée ;
- Un médicament lipophile a une distribution dans les tissus maigres et adipeux, la posologie doit être théoriquement basée sur le poids corporel total (TBW).

Malheureusement, ces données ne sont que théoriques, et les preuves cliniques de ces approches chez l'enfant sont limitées. Il est inadapté de prévoir le comportement pharmacocinétique d'une molécule uniquement sur son profil physico-chimique (25). La détermination de la dose, y compris chez l'enfant obèse, est donc une étape primordiale et nécessaire pour éviter tout surdosage ou sous dosage de médicaments.

3. Détermination de la dose en pédiatrie

Un enfant ne peut pas être considéré comme un adulte miniature. Les variabilités physiologiques et pharmacologiques imposent de prendre en compte ces paramètres dans la détermination de la dose à utiliser chez les enfants. L'absence de prise en compte des spécificités pédiatriques peut amener à une efficacité insuffisante (posologie infra-thérapeutique) ou des événements indésirables (posologie supra-thérapeutique). Pour déterminer les doses chez l'enfant, des essais cliniques devraient être mis en place en prenant en compte les spécificités qu'impose la prise en charge de personnes mineures.

a. Méthodologie des essais cliniques pédiatriques

Il existe aujourd'hui un véritable manque d'essais cliniques en pédiatrie. Peu attractifs et complexes, peu de promoteurs mettent en place une recherche médicale en pédiatrie privant ainsi l'enfant d'une évaluation correcte des thérapeutiques auxquelles on l'expose. Environ 50% des médicaments utilisés en pédiatrie n'auraient pas fait l'objet d'une évaluation ni d'une autorisation de mise sur le marché pour cette population (34). Ce chiffre est estimé à 90% chez les populations les plus jeunes (nourrissons, nouveau-nés). A noter également le risque important de mésusage en cas de formulation non adaptée, de doses non précisées, d'informations manquantes chez cette population vulnérable.

Afin de renforcer la sécurité et l'efficacité des médicaments pédiatrique, l'Agence Européenne du Médicament (EMA), par le Règlement Européen n°1901/2006, a demandé de promouvoir le développement de médicaments en pédiatrie avec l'obligation légale pour les laboratoires de réaliser des essais cliniques dans cette population, accompagné d'autres mesures nécessaires pour un développement adapté (développement pharmaceutique et pré-clinique, modélisation et simulation, extrapolation) (35). La mise en place du règlement est accompagnée de la création du Comité Pédiatrique (PDCO). Le Comité Pédiatrique a la responsabilité d'évaluer

un nouvel outil également mis en place : le Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP). Le PIP est un plan de développement visant à assurer l'obtention des données nécessaires à l'autorisation d'un médicament à usage pédiatrique.

Lors du développement de médicaments pédiatriques, comme pour tous les médicaments, des études pré-cliniques doivent être mises en place. Selon la guideline ICH M3(R2), les résultats des études non cliniques doivent être disponibles avant l'initiation d'essais cliniques chez les enfants (études de toxicités à doses répétées de durée adéquate, études de pharmacologie, études de génotoxicité ...) (36). Comme indiqué dans la guideline ICH S11, des études non cliniques additionnelles peuvent être requises, notamment des études de toxicités chez l'animal immature, appelées études de toxicités juvéniles (37). Des tableaux de comparaisons inter-espèces des catégories d'âges peuvent être utilisées pour déterminer l'âge des animaux à étudier (*figure 13*).

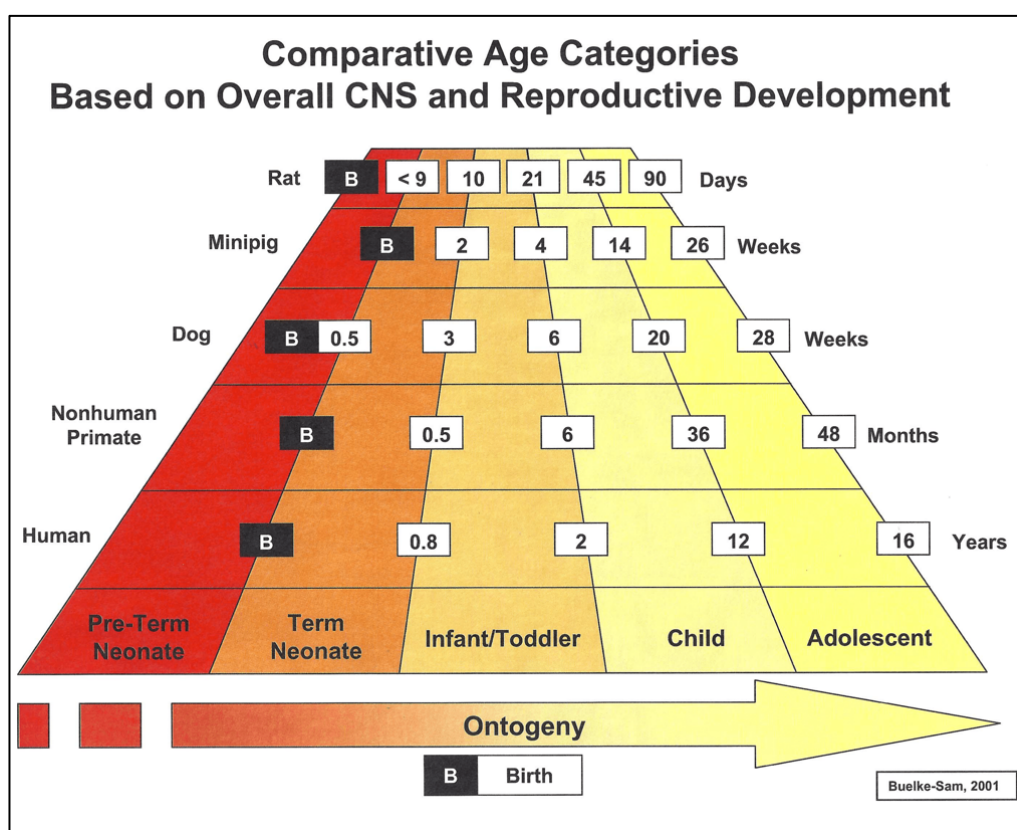


Figure 13 : Comparaisons inter-espèces des catégories d'âges (38)

La vulnérabilité de l'enfant est reconnue dans la loi qui définit expressément les conditions pour qu'un mineur (émancipé ou non) puisse être inclus dans un essai clinique. En effet, selon l'Article L1121-7 du Code de la Santé Publique (CSP), « les mineurs ne peuvent être sollicités pour se prêter à des recherches [cliniques] seulement si des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur des personnes majeures et dans les conditions suivantes :

- Soit l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;
- Soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres mineurs. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal. »

Les mineurs ne doivent donc pas être inclus dans des essais si leur participation n'est pas susceptible d'apporter une connaissance spécifique pour cette tranche d'âge. Des spécificités propres à la population pédiatrique sont nécessaires pour inclure un patient pédiatrique dans un essai clinique, notamment le consentement. Les mineurs nécessitent l'obtention du consentement des deux titulaires de l'autorité parentale, sans quoi, le patient ne pourra pas être inclus dans une étude clinique.

b. Détermination de la dose par modélisation

La détermination de la dose à administrer en pédiatrie se base souvent sur d'anciennes méthodes empiriques d'adaptation de la dose adulte en fonction du poids, de l'âge ou de la surface corporelle de l'enfant. Cette approche ne prend pas en compte des différences physiologiques entre l'enfant et l'adulte. Pour améliorer la détermination de la dose, il est possible d'avoir recours à la modélisation. L'EMA recommande l'utilisation de deux modèles pharmacocinétiques (PK) : le modèle PK de population et le modèle PK physiologique (PBPK).

Le modèle PK de population est un type de modélisation analysant les données regroupées de l'ensemble des individus et non pas de manière individuelle. Les données de plusieurs individus vont décrire le profil complet des concentrations en fonction du temps. Ce type de modélisation permet de déterminer la dose initiale puis de la confirmer par une approche itérative. A partir d'un modèle PK adulte, les paramètres PK vont être adaptés à l'enfant en utilisant des fonctions allométriques (âge, poids ...) et des fonctions de maturation (rénale, hépatique ...).

Le modèle PK physiologique (PBPK) permet une description mécanistique des processus PK et de leurs variabilités. C'est un modèle mathématique où chaque compartiment représente un ou plusieurs organe(s) ou tissu(s) et est défini par au moins trois paramètres : débit sanguin, volume et coefficient de partage. Ce type de modèle permet de représenter l'intégralité de l'organisme et de comprendre la cinétique d'un principe actif en simulant la concentration dans les compartiments considérés. L'avantage de ce modèle est qu'il prend en compte les différents changements survenant durant l'enfance (croissance, maturation, ...).

D'autres modèles peuvent également être utilisés et s'avérer utiles en pédiatrie comme le modèle PK/PD ou d'autres modèles PK complexes.

A partir de ces modèles des simulations peuvent être effectuées afin de déterminer les doses initiales et/ou de confirmer les doses administrées une fois les données suffisantes obtenues. Ces simulations se font généralement grâce à des logiciels et peuvent permettre de limiter le nombre d'études à réaliser ou d'optimiser le plan de développement des produits en pédiatrie. En observant la distribution des données obtenues à partir des modèles adultes, la simulation peut permettre d'extrapoler et d'identifier les posologies à utiliser chez les enfants.

c. Détermination de la dose par extrapolation

L'extrapolation permet d'étendre à d'autres populations de patients ciblées par une indication, l'information et les conclusions provenant d'études cliniques réalisées sur des groupes ou des sous-groupes de patients. Ces groupes de patients sont appelés des groupes sources. L'extrapolation permet d'éviter d'exposer des populations cibles fragiles à des expérimentations à risque. L'extrapolation a une place de choix dans la stratégie décisionnelle de la posologie en pédiatrie. Elle peut également s'appliquer à d'autres populations à risques comme les femmes enceintes.

En 2014, la Food and Drug Administration (FDA) a publié un algorithme qui fournit un cadre basé sur des hypothèses pour l'extrapolation des doses des adultes à la population pédiatrique (*figure 14*). L'arbre décisionnel permet, en fonction des réponses aux questions, de définir 3 stratégies différentes d'extrapolation :

- Approche basée sur la PK et l'efficacité (pas d'extrapolation) : si la pathologie n'existe qu'en pédiatrie ou si les différences attendues entre l'enfant et l'adulte sont trop importantes, des études de doses chez l'enfant devront être réalisées ainsi que des essais de sécurité et d'efficacité aux doses identifiées ;
- Approche basée sur la PK et la PD (extrapolation partielle) : si la relation concentration / exposition / réponse n'est pas établie ou risque d'être différente entre adulte et enfant, seule une étude de détermination des doses permettant d'obtenir l'effet pharmacodynamique envisagé sera réalisée ainsi qu'une étude de sécurité ;
- Approche basée sur la PK (extrapolation complète) : si l'évolution de la maladie, la réponse aux traitements et la relation PK / PD sont supposées similaires entre l'adulte et l'enfant, une étude pharmacocinétique sera réalisée pour déterminer les doses permettant d'obtenir une exposition similaire à celle de l'adulte ainsi qu'une étude de sécurité.

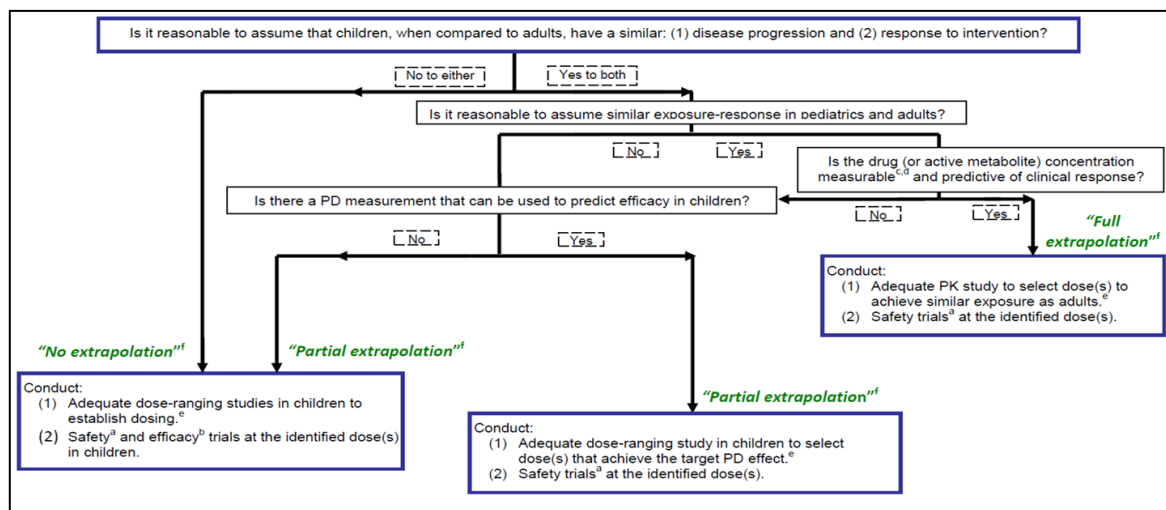


Figure 14 : Arbre décisionnel d'extrapolation des données adultes en pédiatrie – FDA (39)

L'Agence Européenne du Médicament (*European Medicines Agency – EMA*) a également publié un outil d'aide à la décision sur l'extrapolation (*figure 15*). Ce document a l'avantage d'aller au-delà de l'algorithme de la FDA avec un algorithme élargi et affiné permettant une approche plus fine du développement pédiatrique, en s'appuyant sur trois critères principaux : la pharmacologie, la manifestation et la progression de la maladie et la réponse clinique aux traitements. Cet arbre décisionnel permet également d'identifier trois stratégies différentes d'extrapolation, identiques aux stratégies mises en évidence avec l'algorithme de la FDA. Chacune des stratégies présente ses caractéristiques détaillées dans l'arbre décisionnel.

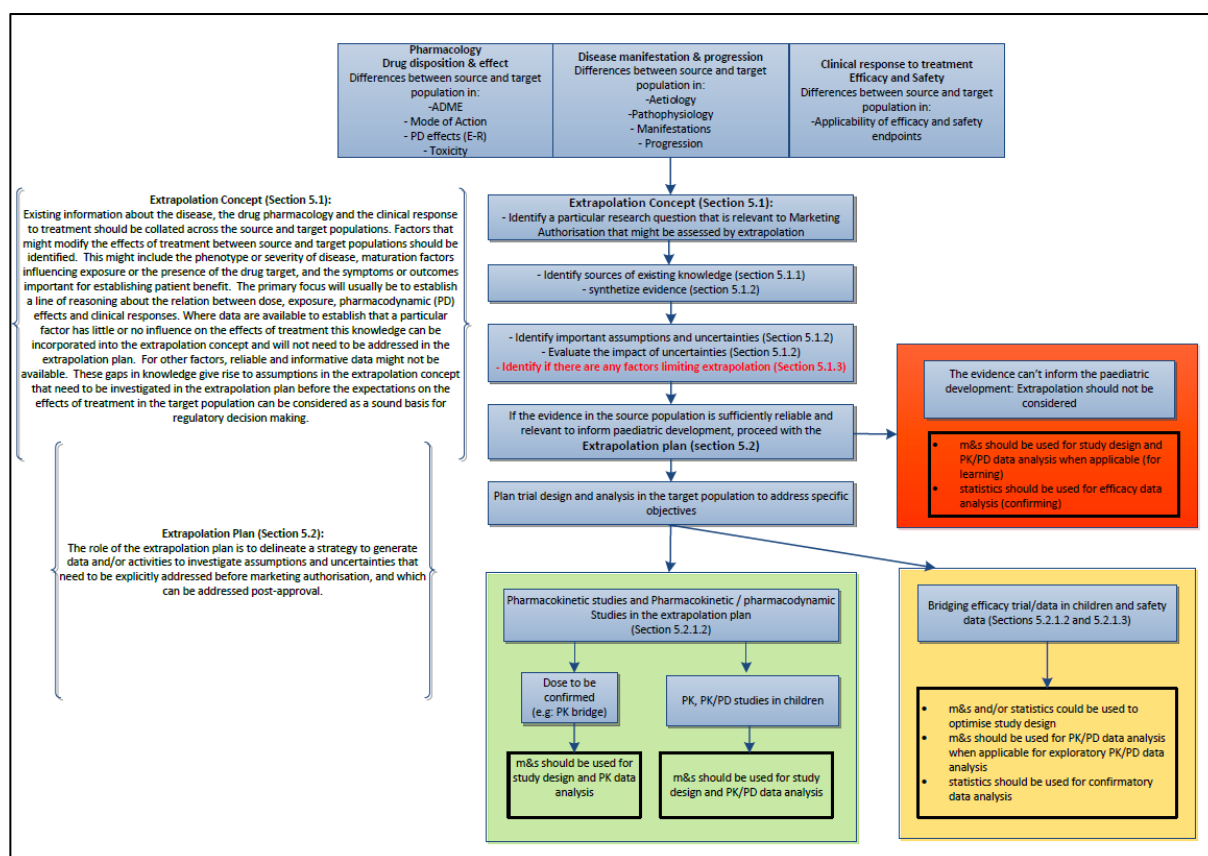


Figure 15 : Arbre décisionnel d'extrapolation des données adultes en pédiatrie – EMA (40)

d. Détermination de la dose lors des études de phase I

En dehors des études précliniques, de modélisation ou d'extrapolation, la détermination de la dose peut se faire par le biais d'études de phase I dites de phase précoce. L'objectif de ces études est de déterminer la dose maximale tolérée (MTD – *maximum tolerated dose*), le profil de sécurité de la molécule, la toxicité dose limitante (DLT – *dose limiting toxicity*), les premiers paramètres pharmacocinétiques et les recommandations de doses pour la phase II (RP2D).

La toxicité dose limitante (DLT) se caractérise par toute toxicité donnant un effet indésirable irréversible de grade > 2 ou toute toxicité donnant un effet indésirable réversible de grade > 4. La dose maximale tolérée (MTD) est la dose qui produit une toxicité acceptable et prévisible pour laquelle la DLT a été observée chez moins de 1/3 des sujets.

En cancérologie, les essais de phase I se font sur des patients, et non pas sur des volontaires sains. Les essais de phase I sont des protocoles d'escalade de doses pour lesquels on déterminera la DLT pour la molécule, la dose de départ et la méthode d'escalade de doses. La dose de départ est définie selon les résultats des études non-cliniques (No Adverse Effect Level (NOAEL) déterminée chez l'animal). L'escalade de doses peut se faire selon différentes méthodes jusqu'à déterminer la MTD et la DLT

e. Prescription en routine – Phase 4

On constate qu'il est encore difficile d'avoir des études robustes en pédiatrie et de déterminer la meilleure méthodologie pour le calcul de dose chez l'enfant en surpoids. En effet, les enfants sont une population de patients à risque, davantage encore pour les enfants en surpoids, chez qui on administre des anticancéreux, considérés comme des médicaments à risque et à marge thérapeutique étroite.

Bien qu'il soit possible d'évaluer l'exposition par des critères cliniques (effets indésirables) ou par des critères biologiques attendus propre à une molécule, la meilleure méthode d'évaluation de l'exposition pour les patients nécessite une évaluation personnalisée par dosage plasmatique. Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) consiste à mesurer la concentration sanguine d'un médicament afin de déterminer si une adaptation de posologie est nécessaire pour optimiser l'efficacité thérapeutique tout en minimisant le risque d'effets indésirables. Le suivi des concentrations des médicaments permet de rapidement adapter les posologies des médicaments en fonction d'un possible surdosage ou sous dosage de la molécule.

Tous les médicaments ne peuvent pas être dosés dans le cadre d'un STP. Les médicaments doivent répondre à des caractéristiques précises, de manière non exhaustive : la disponibilité d'une méthode de dosage appropriée à un coût raisonnable, une concentration cible établie, la connaissance des paramètres PK, la connaissance des paramètres PD, un effet pharmacologique lié à la concentration sanguine, une absence de marqueurs physiologiques mesurables pour le suivi (41). Actuellement, le busulfan, le méthotrexate et la carboplatine sont les seuls cytotoxiques intraveineux dosés en routine. A noter aussi que de nombreuses thérapies ciblées orales sont dosées aujourd'hui en routine.

V. Étude descriptive, monocentrique, rétrospective des pratiques cliniques de prescriptions des doses de chimiothérapies chez les enfants obèses à l'IHOPE

1. Introduction

Face au manque de données et de recommandations, il est parfois difficile pour les prescripteurs de choisir la posologie adaptée chez les enfants en surpoids. L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) recommande de ne plus plafonner les doses de chimiothérapies mais d'utiliser des doses pleines chez les patients en surpoids (42). Ces données ne sont applicables que chez les adultes. Des recommandations pour les enfants en surpoids sont rares. Les prescripteurs peuvent utiliser par exemple les recommandations de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) dans lesquelles il est précisé l'adaptation des doses de busulfan, cyclophosphamide, étoposide et thiotépa pour les conditionnements de greffes de cellules souches hématopoïétiques pour les enfants en surpoids de moins de 14 ans (43). Néanmoins, il reste compliqué pour les prescripteurs de choisir les bonnes doses de chimiothérapies dans la population à risque des enfants obèses. Nous avons donc mené une étude dont l'objectif est d'évaluer les pratiques cliniques de prescriptions des chimiothérapies dans la population pédiatrique obèse au sein de l'Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique (IHOPE) de Lyon.

2. Matériels et méthode

Une étude descriptive, monocentrique, rétrospective des pratiques cliniques de prescriptions des doses de chimiothérapies chez les enfants obèses à l'IHOPE a été menée. Pour cela, une extraction des données des patients en surpoids pris en charge dans le centre depuis son ouverture en 2008 a été réalisée à partir du logiciel Cristalnet®. Les critères d'inclusions étaient les suivants :

- Enfants âgés de plus de 2 ans ;
- Enfants recevant une première chimiothérapie hors essai clinique de phase précoce ;
- Enfants avec un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 20 kg/m² pour ceux de moins de 10 ans et un IMC supérieur à 25 kg/m² pour ceux de plus de 10 ans.

Cette distinction a été réalisée pour inclure l'intégralité des patients en situation d'obésité dans l'étude tout en excluant au maximum les enfants de corpulence moyenne dès la recherche initiale. En effet, l'intégralité de la courbe de surpoids est inférieure à 25 kg/m² jusqu'à 10 ans, alors qu'à partir de 10 ans, un IMC de 20 kg/m² correspond à une corpulence moyenne chez les enfants, population à exclure dans notre recherche. Les résultats ont été affinés à partir des courbes de croissances des enfants et plus particulièrement à partir de la courbe de l'IOTF 30. Nous avons donc sélectionné seulement les enfants ayant un IMC supérieur à la valeur de la courbe de l'IOTF 30 par rapport à leur âge. Cela permet de connaître réellement la corpulence de l'enfant par rapport à son IMC et son âge et d'identifier uniquement les patients obèses à intégrer dans l'étude. Les doses de vincristine capées à 2 mg ont été exclues des chimiothérapies adaptées compte tenu de la dose maximale qui est rapidement atteinte (surface corporelle > 1,3 m² pour une dose usuelle à 1,5 mg/m²).

L'ensemble des chimiothérapies des patients inclus ont été renseignées dans un tableau Excel® avec les critères suivants : identifiant patient, sexe, âge, poids, taille, IMC, surface corporelle, protocole, indication, spécialité (hématologie / oncologie), dénomination commune internationale (DCI) de la molécule, dose administrée, dose théorique, type de chimiothérapie (cytotoxique / anticorps), date d'administration de la première chimiothérapie, adaptation de dose (oui / non), le type d'adaptation de dose (plafonnement à 2 m² ou pourcentage d'adaptation) et si le médicament est dosable. Chaque ligne de traitement par chimiothérapie a été ainsi analysée afin d'évaluer les pratiques cliniques de prescriptions des chimiothérapies des enfants obèses à l'IHOPE.

3. Résultats

Entre février 2008 et septembre 2022, 113 patients obèses ont été pris en charge à l'IHOPE. L'âge moyen des enfants inclus dans l'étude était de $9,8 \pm 5,2$ ans, le poids moyen de $55,7 \pm 32,9$ kg, la taille moyenne de $1,4 \pm 0,3$ m, la surface corporelle (SC) moyenne de $1,4 \pm 0,6$ m² et l'IMC moyen de $26,3 \pm 5,9$ kg/m². Les paramètres sont détaillés dans le *tableau 2* ci-dessous. 25 patients avaient une SC supérieure à 2 m², soit 22% de l'échantillon étudié.

Tableau 2 : Données des patients pédiatriques obèses inclus dans l'étude rétrospective

Paramètres	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
Age (années)	9,8	5,2	8	3	20
Poids (kg)	55,7	32,9	48,1	15,9	141
Taille (m)	1,4	0,3	1,37	0,88	1,91
SC (m ²)	1,4	0,6	1,33	0,57	2,64
IMC (kg/m ²)	26,3	5,9	25,2	20	46,6

SC : surface corporelle ; IMC : indice de masse corporelle

248 chimiothérapies ont été injectées en première ligne à l'ensemble des patients, 239 cytotoxiques et 9 anticorps, représentant en moyenne 2,2 chimiothérapies différentes par patient. Les chimiothérapies injectées sont détaillées par dénominations communes internationales dans le *tableau 3* ci-dessous.

Tableau 3 : Chimiothérapies injectées aux enfants obèses inclus dans l'étude rétrospective

DCI chimiothérapie	Nombre de patients
Actinomycine	7
Asparaginase	13
Bevacizumab	5
Bléomycine	1
Busulfan	5
Carboplatine	6
Cisplatine	3
Cyclophosphamide	21
Cytarabine	13
Daunorubicine	13
Doxorubicine	21
Étoposide	24
Fludarabine	6
Ifosfamide	13
Irinotécan	1
Methotrexate	17

DCI chimiothérapie	Nombre de patients
Mitoxantrone	7
Pegaspargase	1
Rituximab	4
Thiotepa	2
Vinblastine	13
Vincristine	51
Vindesine	1

DCI : dénomination commune internationale

Parmi les chimiothérapies administrées, 97 ont été prescrites dans le cadre d'un cancer solide et 151 dans le cadre d'un cancer hématopoïétique. L'ensemble des pathologies prises en charge dans la population étudiée est détaillé dans le *tableau 4* ci-dessous.

Tableau 4 : Pathologies des enfants inclus dans l'étude rétrospective

Pathologie	Spécialité	Nombre patients	Nombre CT
Allogreffe de CSH	Hématologie	9	18
Anémie hémolytique	Hématologie	2	2
Astrocytome	Oncologie	4	4
Chondrosarcome	Oncologie	1	1
Glioblastome	Oncologie	2	2
Gliome	Oncologie	12	17
Histiocytose	Oncologie	5	5
Leucémie aiguë lymphoïde	Hématologie	31	73
Leucémie aiguë myéloïde	Hématologie	5	10
Lymphome hodgkinien	Hématologie	12	39
Lymphome non hodgkinien	Hématologie	2	7
Médulloblastome	Oncologie	1	1
Neuroblastome	Oncologie	2	6
Ostéosarcome	Oncologie	7	11
PNET	Oncologie	2	5
PTI	Hématologie	1	1

Pathologie	Spécialité	Nombre patients	Nombre CT
Rhabdomyosarcome	Oncologie	7	20
Sarcome à cellules rondes	Oncologie	1	2
Sarcome d'Ewing	Oncologie	3	14
Thrombopénie	Hématologie	1	1
Tumeur germinale	Oncologie	2	6
Tumeur rhabdoïde	Oncologie	2	3

CT : chimiothérapie, CSH : cellules souches hématopoïétiques, PNET : *primitive neuroectodermal tumor* – tumeur neuroectodermique primitive, PTI : purpura thrombopénique idiopathique

Sur l'ensemble des chimiothérapies administrées, seulement 45 ont été prescrites avec une dose adaptée (18%). Cela représente 19 patients sur l'ensemble de la cohorte (17%). Parmi les chimiothérapies adaptées, 39 ont été plafonnées à une dose équivalente à une posologie de 2 m² et 6 ont été prescrites selon un pourcentage d'adaptation. Chez les enfants obèses avec une SC supérieure à 2 m², 17 patients sur 25 ont eu leurs chimiothérapies adaptées (68% des enfants avec une SC supérieure à 2 m²), représentant 42 chimiothérapies injectées. Chez ces patients, 39 chimiothérapies ont été plafonnées à une dose équivalente à une posologie de 2 m² et 3 chimiothérapies ont été prescrites selon un pourcentage d'adaptation. Trois chimiothérapies ont été adaptées chez 2 patients avec une SC inférieure à 2 m². Ces 3 adaptations ont été réalisées selon un pourcentage de la dose totale pleine.

Le pourcentage de réduction de dose, tout type d'adaptation confondue, est de 90,9 ± 6,1 %, avec une médiane à 93% (minimum : 76,9% ; maximum : 99,5%). Concernant les adaptations selon un pourcentage, 5 adaptations ont été réalisées selon le poids corporel idéal (IBW) du patient dans le cadre d'allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, pour les molécules suivantes : 1 adaptation selon l'IBW pour du thiotepa, 2 pour du busulfan et 2 pour du cyclophosphamide. Une adaptation a été réalisée selon un pourcentage aléatoire d'adaptation, dans le but de réduire la dose injectée au patient pour limiter les toxicités. Le tableau de l'ensemble des adaptations est disponible en *Annexe 1*.

4. Discussions / conclusions

Nous pouvons observer dans notre centre une hétérogénéité des pratiques cliniques de prescription des chimiothérapies chez les enfants obèses. La règle ancestrale de la dose capée à 2 m^2 semble encore être dans les standards de prescription en ce qui concerne les enfants en surpoids, même si cela ne concerne qu'une faible proportion de prescriptions de l'IHOPE. La prise en charge des patients pédiatriques obèses reste complexe compte tenu du manque de recommandations, mais il est essentiel d'être attentif à la prescription des chimiothérapies, molécules à risque, dans cette population dite à risque. Pour s'assurer de la bonne prescription des doses de chimiothérapies, il est possible de réaliser un suivi thérapeutique pharmacologique par monitoring pharmacocinétique. C'est notamment le cas pour le busulfan, le méthotrexate et la carboplatine pour lesquels il existe des méthodes de dosages pour prévenir tout sous-dosage ou surdosage.

Notre étude présente des limites. Tout d'abord, nous n'avons pas pris en compte le profil des différents prescripteurs dans le cadre de l'étude. Il aurait également été intéressant de savoir si les adaptations réalisées avaient été faites par le même prescripteur. De plus, le suivi des dosages des molécules de busulfan, méthotrexate et carboplatine aurait pu être exploité pour mettre en évidence des sous ou surdosage chez les patients en situation d'obésité par rapport aux doses de chimiothérapies injectées. Cependant, seule la méthotrexatémie était parfois disponible dans le dossier des patients. De plus, l'intégralité des patients obèses ont reçu une dose adaptée de méthotrexate, capée à 2 m^2 . Nous ne pouvons donc pas évaluer si l'utilisation d'une dose pleine retarde l'élimination du méthotrexate chez les enfants obèses. Enfin, nous ne pouvons pas objectivement évaluer s'il y a une perte de chance potentielle des patients obèses avec une dose adaptée qui pourraient présenter une exposition plus faible aux chimiothérapies.

Une sensibilisation des prescripteurs quant aux diverses pratiques cliniques mais aussi quant à la nécessité de prescrire des doses pleines non adaptées / non plafonnées chez les enfants en situation de surpoids ou d'obésité a été réalisée lors d'un staff regroupant l'intégralité des prescripteurs de l'IHOPE (sénior et internes). Une étude à distance de celle réalisée pourra être menée concernant les nouvelles pratiques cliniques des prescripteurs pour voir si ceux-ci adaptent ou non les doses de chimiothérapies dorénavant.

En conclusion, il est complexe de déterminer la posologie à utiliser chez les enfants en surpoids. Des recommandations sont nécessaires pour savoir quelle posologie adopter en fonction de quelles molécules. Les pratiques dans notre centre sont pour l'instant hétérogènes même si globalement, la majorité des prescriptions d'enfants en surpoids dont la SC est supérieure à 2 m² est plafonnée à ce palier symbolique. Cependant, pour les enfants en surpoids avec une SC inférieure à 2 m², dans la quasi-totalité des cas, aucune adaptation n'est réalisée ce qui interroge sur la pertinence de plafonner les doses de chimiothérapies chez les enfants avec une SC importante.

VI. Revue de la littérature des adaptations de doses chez l'enfant obèse

1. Introduction

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'obésité comme une accumulation anormale et excessive de graisse qui peut nuire à la santé (12). L'OMS a déclaré l'obésité pédiatrique comme étant « une pathologie mondiale grave de la santé et une urgence du 21^{ème} siècle » avec près de 124 millions d'enfants obèses dans le monde (44). C'est un problème de santé publique majeur qui tend à s'accroître ces dernières années. Elle peut devenir un facteur de risque important de développement de pathologies dont les cancers chez l'enfant et l'adulte.

En France, la proportion d'enfants en surpoids est de 17%, la proportion d'enfants obèses est de 3,9% (15). 2300 cancers pédiatriques sont diagnostiqués chaque année chez les 0-18 ans (1). Cependant, aucun chiffre n'est disponible sur la proportion d'enfants en surpoids atteint de cancers.

Il est nécessaire de prendre en compte les modifications pharmacologiques observées chez les enfants obèses lors des traitements contre le cancer : augmentation du volume de distribution, modification du métabolisme, augmentation de l'élimination rénale des médicaments. La Société Américaine d'Oncologie Clinique (*American Society of Clinical Oncology – ASCO*) recommande depuis 2012 de ne plus plafonner les doses de chimiothérapies chez les adultes obèses, et d'utiliser le poids corporel total pour calculer les doses de chimiothérapies pour éviter tout risque de perte de chance (42). Ces recommandations ont été reconfirmées en 2021 (45). Cependant, aucune recommandation n'est disponible dans la population pédiatrique. Même si plusieurs indicateurs peuvent être utilisés pour déterminer les doses d'anticancéreux, comme le poids corporel total, le poids corporel idéal ou le poids corporel ajusté, il n'est pas toujours simple de savoir lequel utiliser au quotidien.

Face au manque de données précises des sociétés savantes d'oncologie pédiatrique, il est nécessaire d'émettre des recommandations utiles dans la population pédiatrique en surpoids atteinte de cancers. L'objectif est de réaliser une synthèse de la littérature pour mettre en évidence des recommandations sur le bon usage des anticancéreux dans la population pédiatrique en surpoids face au manque de données et de préconisations.

2. Matériels et méthode

Une revue de la littérature a été réalisée en utilisant la base de données Pubmed (dernière consultation le 08/07/2023). La méthodologie de la revue de la littérature est basée sur les recommandations PRISMA (46). Les mots clés utilisés étaient : « *obesity* » AND « *child* » OR « *adolescent* » OR « *infant* » OR « *young adult* » OR « *pediatric* » AND « *drug dosing* ». Une recherche globale puis une recherche par molécule d'intérêt ont été effectuées. Les méta-analyses, les études prospectives et rétrospectives ainsi que les études de cas ont été incluses dans la revue. Les molécules sélectionnées dans la revue de la littérature étaient l'ensemble des molécules retrouvées dans le cadre de l'étude descriptive, rétrospective, monocentrique réalisée sur les pratiques cliniques de prescription de notre centre. Les articles ont d'abord été sélectionnés selon le titre et le résumé. Seuls les articles en français et anglais ont été retenus. Une lecture approfondie des résultats a permis de mettre en évidence les articles avec un intérêt pour la revue de la littérature. Lorsqu'aucun résultat n'était disponible dans la population pédiatrique concernant les adaptations de doses, des données ont été recherchées dans la population adulte en utilisant la même méthodologie avec les mots clés : « *obesity* », « *drug dosing* » et le nom des molécules associées. Le Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP) de chaque molécule a aussi été consulté pour identifier la pharmacocinétique de chacune des molécules ainsi que d'éventuelles recommandations supplémentaires.

3. Résultats

Au total, 166 articles ont été trouvés à l'aide des équations PubMed. Après la suppression des doublons, 105 articles ont été retenus. Après l'analyse des titres et résumés des articles, 69 articles ont été conservés. 67 articles étaient consultables sur PubMed. L'intégralité de ces articles disponibles était en anglais. Parmi les 67 articles admissibles, 32 avaient des résultats pertinents pour la revue de la littérature. Les 36 références exclues ne possédaient ni analyses pharmacocinétiques et / ou pharmacodynamiques ni recommandations de doses chez les enfants en surpoids, utiles à la revue.

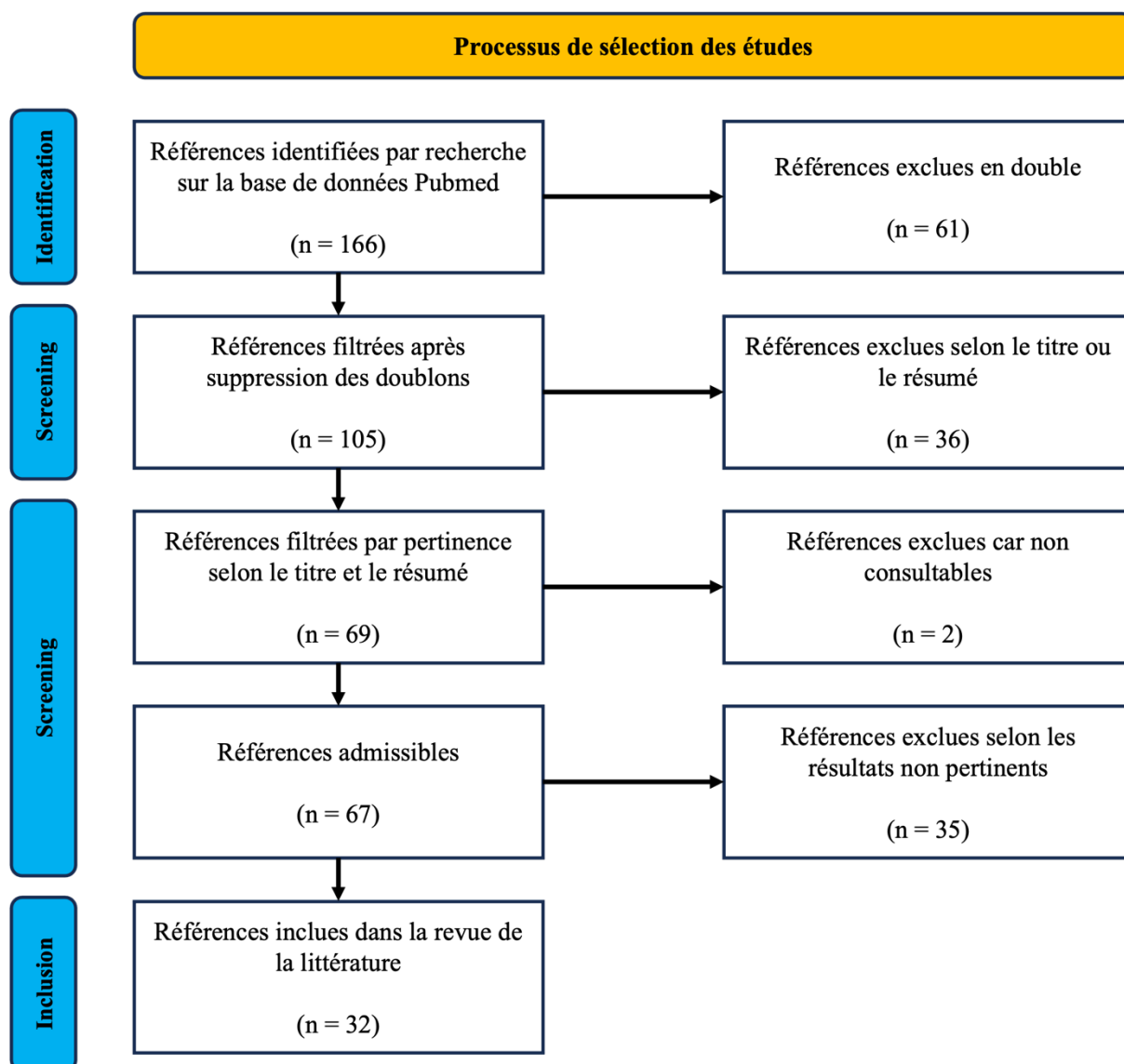


Figure 16 : Diagramme de la sélection des références incluses dans la revue

Une analyse détaillée des résultats pour chacune des molécules étudiées est disponible ci-après. Un tableau synthétique récapitulatif des recommandations par molécule est disponible à la fin des résultats. Un tableau exhaustif des résultats de l'ensemble des références incluses dans la revue de la littérature est disponible en *Annexe 2*.

a. Actinomycine

L'actinomycine est une molécule lipophile, très peu métabolisée avec une excrétion majoritairement biliaire (50-90%). Elle est indiquée dans les tumeurs de Wilms (néphroblastome), les rhabdomyosarcomes, les carcinomes du testicule, les sarcomes d'Ewing et les tumeurs trophoblastiques gestationnelles.

Chez l'enfant obèse, l'utilisation du poids corporel total (TBW) pour les doses d'actinomycine ne semble pas montrer de chimiorésistances ou de toxicités supplémentaires (47). De plus, l'utilisation du TBW ne montre pas de différence dans le nombre de cycles de chimiothérapie du patient obèse par rapport au patient non obèse, indiquant qu'il n'y a pas plus de toxicités apparentes. Il est donc recommandé d'utiliser le TBW pour le calcul de la dose de chimiothérapie chez l'enfant obèse. Cependant, il convient de ne pas dépasser 15 µg/kg/jour ou 400 – 600 µg/m² d'après les recommandations du RCP (48).

b. Asparaginase

L'asparaginase est une molécule hydrophile. Elle n'est pas absorbée par voie digestive, ce qui nécessite une administration intra-veineuse. L'asparaginase étant une enzyme, son métabolisme est donc propre à sa nature : le métabolisme s'effectue par dégradation dans le système réticulo-endothélial et par l'action de protéases. Elle est principalement indiquée dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant.

Il est recommandé de ne pas adapter les posologies d'asparaginase chez les enfants en surpoids au risque de sous-traiter les patients (49). Il est donc préférable d'utiliser le poids corporel total (TBW). Cependant, davantage de toxicités relatives à l'asparaginase ont été constatées dans la population en surpoids avec des thromboses et un risque plus élevé d'arrêt précoce de l'asparaginase (49). Un suivi attentif des toxicités devra donc être mené chez les enfants.

c. Bevacizumab

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal, son mode d'élimination est spécifique à sa nature protéique. Comme toutes les autres protéines, l'anticorps peut être éliminé par pinocytose (phénomène non spécifique et non saturable) ou par internalisation après fixation à leurs cibles

(phénomène spécifique et saturable). Les indications du bévacizumab en oncologie sont extrêmement diverses et variées.

Aucune référence ne permet de mettre en évidence des recommandations pour les doses de bevacizumab chez l'enfant ou l'adulte en surpoids. Le RCP n'indique pas non plus l'attitude à adopter pour la prescription de bevacizumab chez l'enfant en surpoids.

d. Bléomycine

La bléomycine est une molécule hydrophile. Elle ne se lie pratiquement pas aux protéines plasmatiques. L'inactivation de la bléomycine a lieu par dégradation enzymatique de la bléomycine hydrolysée, principalement au niveau du plasma et du foie. Majoritairement, la bléomycine est excrétée dans les urines sous forme inchangée (2/3). Elle est principalement indiquée dans les carcinomes à cellules squameuses de la tête et du cou, des organes génitaux externes et du col de l'utérus, les lymphomes et les carcinomes testiculaires.

Aucune référence ne permet de mettre en évidence des recommandations pour les doses de bléomycine chez l'enfant ou l'adulte en surpoids. Le RCP n'indique pas non plus l'attitude à adopter pour la prescription de bléomycine chez l'enfant en surpoids. Cependant, la dose maximale par injection de bléomycine est de 30 mg pour limiter le risque de toxicité pulmonaire. L'utilisation de la bléomycine chez l'enfant est rare, mais elle peut être utilisée dans le cas de tumeurs germinales malignes extra-cérébrales dans le protocole BEP (bléomycine, étoposide et cisplatine) où la dose est fixe à 30 mg ou encore plus rarement, dans le traitement du lymphome de Hodgkin dans le protocole BEACOPP (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone) avec la bléomycine à 10 mg/m².

e. Busulfan

Le busulfan est une molécule hydrophile. La liaison aux protéines plasmatiques du busulfan est de l'ordre de 30%, principalement à l'albumine. Le busulfan est métabolisé par conjugaison au glutathion, qui est ensuite métabolisé dans le foie par oxydation. Environ 30% de la dose est excrétée dans les urines. Le busulfan est indiqué dans les conditionnements de greffes de cellules souches hématopoïétiques.

Plusieurs articles suggèrent d'utiliser le poids corporel idéal (IBW) pour les doses de busulfan (50–52). En effet, l'aire sous la courbe (AUC) chez les enfants obèses est plus importante que celle chez les enfants de poids moyen, nécessitant une dose plus faible de busulfan (50). La Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) précise qu'il convient d'utiliser l'IBW chez les enfants de 14 ans et moins, et le poids corporel ajusté (ABW) à 25% pour les patients âgés de plus de 14 ans (43). La limite est établie à 14 ans, car pour les enfants à partir de 15 ans, la définition de l'obésité adulte ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$) est également valable pour eux. Pour les enfants de 14 ans et moins, il est nécessaire de se référer aux définitions de l'obésité pédiatrique et d'utiliser des courbes spécifiques. Cette information est également disponible dans le RCP, qui indique que chez les adultes obèses, la dose de busulfan doit être calculée à partir de l'ABW 25% (53). Aux vues des fortes variabilités pharmacocinétiques inter- et intra-individuelle, il est fondamental de suivre l'exposition plasmatique du busulfan en effectuant un suivi thérapeutique pharmacologique par des dosages sanguins réguliers. Cela permet de mettre en évidence un surdosage ou sous dosage, et d'adapter de façon optimale la posologie de busulfan administrée.

f. Carboplatine

La carboplatine est une molécule hydrophile, très fortement liée aux protéines plasmatiques (87%). La carboplatine est éliminée majoritairement dans les urines sous forme inchangée. Elle est indiquée dans les carcinomes de l'ovaire, les carcinomes bronchiques à petites cellules et les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures.

Aucune donnée chez l'enfant obèse n'est disponible pour la carboplatine. Cependant, chez l'adulte, il est recommandé d'utiliser le poids corporel total (TBW) pour le calcul des doses de chimiothérapie à administrer. En effet, il a été constaté que chez les patients obèses, si une dose de chimiothérapie calculée à partir du TBW était administrée, il n'y avait pas de myélosuppression plus importante (54). De plus, chez le patient obèse, l'exposition n'était pas significativement différente que l'on utilise le TBW ou le poids corporel idéal (IBW) (55). Dans la pratique courante, les doses de carboplatine sont calculées à partir de la fonction rénale (formule de Calvert par exemple).

Cependant, en l'absence d'une corrélation claire entre le poids et la clairance de la carboplatine, il est recommandé d'utiliser chez les patients obèses, la formule suivante (56) :

$$\text{Dose}_{\text{Carboplatine}} = \text{AUC cible} \times \text{Cl}_{\text{carboplatine}}$$

Avec $\text{Cl}_{\text{carboplatine}}$ basée sur la clairance de la carboplatine de la population (140 mL/min)

AUC : Area Under Curve – Aire sous la courbe

Le monitoring de la carboplatine est utilisé en routine, principalement dans des populations à risque, comme l'insuffisant rénal, l'obèse ou encore l'enfant, permettant de contrôler et d'atteindre l'AUC cible.

g. Cisplatine

Le cisplatine est une molécule hydrophile, avec une très forte liaison plasmatique (90%). L'excrétion se fait principalement par voie urinaire sous forme inchangée. Le cisplatine est indiqué dans les cancers du testicule, les cancers de l'ovaire, les carcinomes de la vessie, les carcinomes de la tête et du cou, les carcinomes pulmonaires (petites cellules ou non).

Aucune donnée n'est disponible chez l'enfant. Chez l'adulte, une étude s'est penchée sur les modifications des paramètres pharmacocinétiques chez l'obèse (55). La clairance et le volume de distribution sont augmentés. Cela suggère l'utilisation du poids corporel total (TBW) pour le calcul des doses de chimiothérapie chez l'adulte en surpoids.

h. Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est une molécule lipophile. La molécule initiale est une prodrogue inactive. Elle est hydroxylée par le foie, notamment par le CYP3A4, aboutissant à la formation premièrement d'un métabolite intermédiaire puis à la moutarde phosphoramidate (métabolite actif) et à l'acroléine (métabolite urotoxique). Les métabolites actifs de la molécule sont liés aux protéines plasmatiques à environ 60%. L'élimination sous forme inchangée mais aussi des métabolites se fait principalement par voie urinaire. Le cyclophosphamide est indiqué dans la prise en charge de nombreux cancers et dans les conditionnements de greffes de cellules souches hématopoïétiques à forte dose.

Pour le cyclophosphamide, la SFGM-TC recommande d'utiliser pour les patients de 14 ans et moins le poids corporel ajusté (ABW) à 25%. Pour les enfants de plus de 14 ans, elle recommande d'utiliser le poids corporel idéal (IBW) (43). La limite est établie à 14 ans, car pour les enfants à partir de 15 ans, la définition de l'obésité adulte ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$) est également valable pour eux. Pour les enfants de 14 ans et moins, il est nécessaire de se référer aux définitions de l'obésité pédiatrique et d'utiliser des courbes spécifiques. Ces recommandations sont valables pour les conditionnements de greffe, c'est-à-dire pour des fortes doses de cyclophosphamide. Cependant, il est important de noter que pour les doses plus faibles (cancer du sein, lymphome), des études préconisent l'utilisation du poids corporel total (TBW) chez l'enfant ou l'adulte obèse sans différence significative de risque ou de toxicités chez le patient obèse, sans différence dans le nombre de cycles par rapport au patient non obèse et sans différence significative de survie globale et de maladie sans progression chez le patient obèse (47,57,58).

i. Cytarabine

La cytarabine est une molécule hydrophile. Elle est liée à 10% aux protéines plasmatiques. Elle est rapidement métabolisée au niveau du foie et transformée en un métabolite inactif. L'élimination est majoritairement urinaire, principalement sous forme inactive. La cytarabine est principalement indiquée dans le traitement des leucémies aiguës.

Une étude chez l'enfant a montré que les patients obèses recevant une dose de cytarabine calculée à partir du poids corporel total (TBW) ne présentaient pas de résultats cliniques différents des enfants de poids moyen (59). L'utilisation du TBW est donc recommandée pour la cytarabine chez l'enfant (60). Chez l'adulte, des données similaires indiquent qu'avec des doses de cytarabine calculées à partir du TBW, les patients obèses ne présentent pas plus de toxicités par rapport aux adultes de poids moyens (61,62).

j. Daunorubicine

La daunorubicine est une molécule lipophile. Elle est métabolisée par le foie et éliminée majoritairement par la bile. L'excrétion rénale est très faible. Elle est majoritairement utilisée dans la prise en charge des leucémies aiguës ou chroniques.

Des études pharmacocinétiques chez l'enfant ont mis en évidence que le volume de distribution et la clairance de la daunorubicine n'étaient pas significativement différents chez le patient obèse (60,63). Il est recommandé d'utiliser le poids corporel total (TBW) pour le calcul des doses de daunorubicine (60). Chez l'adulte, il a été démontré que les patients obèses recevant une dose de chimiothérapie calculée à partir du TBW ne présentaient pas plus de toxicités, pas de moins bons résultats et surtout un taux plus important de rémission que les patients non obèses dans la leucémie aiguë myéloïde (62). Enfin, il est important de veiller à la toxicité cumulative des anthracyclines chez les patients en surpoids.

k. Doxorubicine

La doxorubicine est une molécule lipophile. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est important, de l'ordre de 70%. La doxorubicine est rapidement métabolisée par le foie. La molécule est majoritairement excrétée dans la bile. La doxorubicine est aujourd'hui utilisée dans la prise en charge de très nombreuses pathologies cancéreuses.

La clairance de la doxorubicine chez l'enfant en surpoids n'est pas significativement différente de celle chez l'enfant de poids moyen (60,64,65). L'article recommande donc d'utiliser le poids corporel total (TBW) pour le calcul des doses de chimiothérapies. Chez l'adulte, il a également été observé que les patients en surpoids avec une dose de chimiothérapie calculée selon le TBW n'avaient pas plus de toxicités et avaient une réponse à long terme non inférieure à la population adulte de poids moyen (57). Enfin, il est important de veiller à la toxicité cumulative des anthracyclines chez les patients en surpoids.

l. Étoposide

L'étoposide est une molécule lipophile. L'étoposide est métabolisée par le foie, notamment par le CYP3A4. Elle est très fortement liée aux protéines plasmatiques (98%). Elle est majoritairement éliminée dans les urines, par des mécanismes rénaux. L'étoposide est principalement indiqué dans le cancer du poumon non à petites cellules, le carcinome testiculaire et les leucémies aiguës myélomonocytaire (M4) et monocyttaire (M5).

La SFGM-TC recommande d'utiliser chez les patients de 14 ans et moins le poids corporel idéal (IBW) pour le calcul de doses d'étoposide. Chez les patients de plus de 14 ans, elle recommande d'utiliser plutôt le poids corporel ajusté (ABW) à 25% (43). La limite est établie à 14 ans, car pour les enfants à partir de 15 ans, la définition de l'obésité adulte ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$) est également valable pour eux. Pour les enfants de 14 ans et moins, il est nécessaire de se référer aux définitions de l'obésité pédiatrique et d'utiliser des courbes spécifiques.

m. Fludarabine

La fludarabine est une molécule hydrophile. C'est une prodrogue hydrosoluble qui est rapidement métabolisée (déphosphorylation). Le métabolite actif est majoritairement éliminé par les urines (40 à 60% de la dose administrée). La fludarabine est indiquée dans la leucémie lymphoïde chronique.

Malgré une revue de la littérature de grande ampleur menée par la SFGM-TC sur le calcul des doses de chimiothérapies chez les patients en surpoids utilisées dans les conditionnements de greffe, aucune recommandation concernant la fludarabine n'est mise en évidence dans cet article (43). Cependant, il est admis qu'il existe une grande variabilité pharmacocinétique, notamment avec les doses utilisées en conditionnement d'allogreffe, il est donc fort probable que le surpoids ait un impact sur l'exposition à la fludarabine (66).

n. Ifosfamide

L'ifosfamide est une molécule lipophile. Elle appartient à la même famille que le cyclophosphamide, les moutardes à l'azote. La molécule initiale est inactive et est rapidement hydroxylée par le foie, notamment par le CYP3A4. Elle suit deux voies métaboliques, dont une aboutie au métabolite actif, la moutarde isophosphamide et à l'acroléine, métabolite urotoxique. Sous forme inchangée, la molécule n'est pas liée de manière significative aux protéines plasmatiques, alors que ses métabolites le sont davantage. Son élimination à l'état inchangé et de ses métabolites est principalement urinaire. L'ifosfamide est indiquée dans de nombreuses pathologies, notamment les sarcomes des tissus mous, les lymphomes non hodgkiniens, le cancer de l'ovaire, les cancers bronchiques (non) à petites cellules, le cancer du sein et le cancer de la sphère ORL.

Aucune étude chez les enfants ne permet de mettre en évidence des recommandations pour le calcul des doses d'ifosfamide. Une étude évaluant la pharmacocinétique de l'ifosfamide a permis de mettre en évidence une hausse du volume de distribution (Vd) chez le patient adulte obèse, suggérant une concentration plus faible que celle attendue (67). L'utilisation du poids corporel total (TBW) semble donc être une stratégie appropriée.

o. Irinotécan

L'irinotécan est une molécule lipophile. Elle est rapidement métabolisée en SN-38, métabolite actif, par hydrolyse et par oxydation via le CYP3A4 aboutissant à deux autres métabolites inactifs. La substance active, bien que très minoritaire (moins de 0,5% de la dose d'irinotécan injectée) est majoritairement éliminée sous forme inchangée dans les fèces (33%), même si une partie non négligeable est éliminée dans les urines (22%). L'irinotécan est indiqué dans le traitement des cancers digestifs, seul ou en association.

Aucune étude chez les enfants ne permet de mettre en évidence des recommandations pour le calcul des doses d'irinotécan. Cependant, des études chez les adultes montrent que l'irinotécan a une clairance similaire chez le patient obèse (55). Il convient donc d'utiliser le poids corporel total (TBW) pour éviter tout risque de sous dosage chez le patient en surpoids. De plus, une étude montre qu'avec des doses calculées à partir du TBW, l'irinotécan ne provoque pas plus de toxicités chez le patient en surpoids (68). La réduction de dose pourrait même réduire la survie sans progression (SSP) et la survie globale du patient (68).

p. Méthotrexate

Le méthotrexate est une molécule hydrophile. La fixation aux protéines plasmatiques est proche de 50%. Le méthotrexate subit un métabolisme hépatique important le transformant en dérivés polyglutaminés. L'élimination est principalement rénale. Entre 55 et 88% de la molécule sont éliminés dans les urines dont 60 à 80% sous forme inchangée. Le méthotrexate est principalement indiqué dans les carcinomes des bronches, les carcinomes des voies aérodigestives, les carcinomes vésicaux, les leucémies aiguës lymphoblastiques et dans les ostéosarcomes à haute dose.

Il est recommandé d'utiliser le poids corporel total (TBW) pour le calcul des doses de méthotrexate chez l'enfant en surpoids. En effet, chez les enfants en surpoids recevant une chimiothérapie pleine dose, il a été démontré qu'ils n'avaient pas plus de toxicités que les enfants de poids moyen (47) et que la clairance était non significativement différente chez l'enfant en surpoids par rapport à l'enfant de poids moyen (60). Une étude chez les adultes montre également que les patients en surpoids n'ont pas de pronostic plus défavorable que les patients de poids moyens (69). Cependant, des études montrent que chez les enfants en surpoids, l'augmentation de la masse grasseuse et de l'IMC pouvaient être un facteur de risque d'élimination retardée du méthotrexate (70). Certains articles soulèvent même la question de l'efficacité de la surface corporelle pour le calcul de la dose de méthotrexate au profit d'un autre descripteur corporel alternatif plus adéquat (71,72). Cela montre l'importance de l'alcalinisation des urines, de l'acide folinique ainsi que du monitoring de la méthotrexatémie pour suivre l'élimination du méthotrexate sanguin (73,74) et limiter le risque de troubles rénaux. Un antidote au méthotrexate est également disponible en cas d'intoxication sévère : le VORAXAZE® (carboxypeptidase).

q. Mitoxantrone

La mitoxantrone est lipophile et n'est pas absorbée par voie orale, ce qui nécessite une injection intra-veineuse. La liaison aux protéines plasmatiques est élevée, s'élevant à 78%. Le métabolisme n'est pas élucidé, mais deux métabolites ont été identifiés dans les urines et dans la bile. La voie d'excrétion majeure est biliaire même si une faible partie est éliminée dans les urines. La mitoxantrone est indiquée dans le cancer du sein, les leucémies aiguës myéloïdes et les lymphomes non hodgkiniens.

Aucune étude chez les enfants ne permet de mettre en évidence des recommandations pour le calcul des doses de mitoxantrone. Cependant, une étude chez l'adulte recommande d'utiliser le poids corporel total (TBW). En effet, les patients avec un poids corporel moyen traités par mitoxantrone étaient plus susceptibles de répondre aux traitements que les patients en surpoids, cependant les taux de rechutes sont similaires chez les patients obèses ou non (75). L'utilisation du TBW semble donc être une stratégie appropriée.

r. Pegaspargase

L'asparaginase pégylée est hydrophile. A l'instar de l'asparaginase, la pegaspargase est une enzyme, son métabolisme est donc propre à sa nature : le métabolisme s'effectue par dégradation dans le système réticulo-endothélial et par l'action de protéases. Elle est indiquée dans les leucémies aiguës lymphoblastiques pédiatriques.

Une étude montre que les enfants obèses recevant une dose pleine de pegaspargase ne présentent pas plus de toxicités que les non obèses (76). Il convient donc d'utiliser le poids corporel total (TBW) pour les doses de pegaspargase. Cependant, les doses de pegaspargase sont capées à 3750 UI pour limiter le risque d'hépatotoxicité, de pancréatite et de thromboses veineuses (77).

s. Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal, son mode d'élimination est spécifique à sa nature protéique. Comme toutes les autres protéines, l'anticorps peut être éliminée par pinocytose (phénomène non spécifique et non saturable) ou par internalisation après fixation à leurs cibles (phénomène spécifique et saturable). Le rituximab est indiqué principalement dans les lymphomes et les leucémies.

Aucune étude n'est disponible chez l'enfant concernant l'adaptation des doses de rituximab chez l'enfant en surpoids. Cependant, une étude menée chez les adultes indique qu'il convient de ne pas plafonner les doses de rituximab, et d'utiliser le poids corporel total (TBW) (57). En effet, des patients en surpoids ont reçu un R-CHOP (protocole utilisé pour le traitement du lymphome associant rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone), avec des posologies calculées à partir du TBW. Les patients ont bien toléré la chimiothérapie, sans réponses inférieures aux traitements à long terme.

t. Thiotepa

Le thiotepa est une molécule lipophile. L'absorption du thiotepa est instable à cause de l'acidité gastrique empêchant la prise per os. Le thiotepa est majoritairement non lié aux protéines plasmatiques (70-90%). Il est soumis à un métabolisme hépatique rapide.

Le thiotepa subit une désulfurisation oxydate via les familles de cytochromes CYP2B et CYP3A pour aboutir au métabolite actif, le TEPA. L'élimination de la molécule est urinaire. Le thiotepa est indiqué dans les conditionnements de greffes de cellules souches hématopoïétiques.

La SFGM-TC recommande d'utiliser chez les patients de 14 ans et moins le poids corporel idéal (IBW) pour le calcul des doses de thiotepa. Chez les patients de plus de 14 ans, elle recommande d'utiliser plutôt le poids corporel ajusté (ABW) à 40% (43). La limite est établie à 14 ans, car pour les enfants à partir de 15 ans, la définition de l'obésité adulte ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$) est également valable pour eux. Pour les enfants de 14 ans et moins, il est nécessaire de se référer aux définitions de l'obésité pédiatrique et d'utiliser des courbes spécifiques.

u. Vinblastine

La vinblastine est une molécule lipophile. La vinblastine est métabolisée par le CYP3A4. L'élimination est essentiellement biliaire. La vinblastine est indiquée dans de nombreuses pathologies, notamment la maladie de Hodgkin, le cancer du testicule, le sarcome de Kaposi, le cancer de l'ovaire, le cancer du sein, le cancer du rein et le cancer de la vessie.

Aucune référence ne permet de mettre en évidence des recommandations pour les doses de vinblastine chez l'enfant ou l'adulte en surpoids. Le RCP n'indique pas non plus l'attitude à adopter pour la prescription de vinblastine chez l'enfant en surpoids. Cependant chez l'enfant, la dose maximale est de 6 ou 10 mg selon le protocole utilisé, pour limiter le risque de neuropathie périphérique.

v. Vincristine

La vincristine est une molécule lipophile. Elle est largement métabolisée par les cytochromes CYP3A4 hépatiques avant d'être excrétée par le foie via la bile. 80% de la dose injectée est éliminée dans les fèces. La vincristine est indiquée dans les leucémies aiguës lymphoblastiques, les lymphomes, le myélome multiple, le cancer du sein, le cancer du poumon à petites cellules ou encore le sarcome d'Ewing.

La dose maximale de vincristine est de 2 mg pour minimiser le risque de neuropathie périphérique. Chez les enfants, la posologie est généralement de 1,5 à 2 mg/m², la dose maximale est donc rapidement atteinte. Cependant il est important de savoir comment se conduire face à un enfant en surpoids dont la dose totale ne sera pas supérieure à 2 mg. Chez les enfants, il a été démontré que les enfants en surpoids avec une dose pleine avaient plus de neuropathies que les enfants non obèses (78). Cela peut venir d'une surexposition à la vincristine car la posologie est calculée par rapport à la surface corporelle. Cependant, une étude chez les adultes a montré qu'avec une dose calculée à partir du poids corporel total (TBW), la chimiothérapie était bien tolérée (57). Ainsi, il est possible d'utiliser le TBW pour le calcul des doses de chimiothérapies chez l'enfant avec un dose totale inférieure à 2 mg. Cependant un suivi attentif des neuropathies devra être réalisé.

w. Vindésine

La vindésine est une molécule lipophile. Elle est métabolisée par le CYP3A4. L'élimination est essentiellement biliaire et une très faible fraction (6%) de la dose administrée est retrouvée dans les urines. La vindésine est principalement indiquée dans les leucémies aiguës lymphoblastiques et les lymphomes mais aussi dans certains cancers solides.

Aucune référence ne permet de mettre en évidence des recommandations pour les doses de vindésine chez l'enfant ou l'adulte en surpoids. Le RCP n'indique pas non plus l'attitude à adopter pour la prescription de vindésine chez l'enfant en surpoids.

x. Tableau récapitulatif

Molécules	Données				Recommandations	Références
	PK	Cliniques	Pédiatriques	Adultes		
Actinomycine		X		X	Utilisation du TBW	(47)
Asparaginase		X	X	X	Utilisation du TBW	(49)
Bevacizumab					Pas de données	
Bléomycine					Pas de données mais dose fixe à 30 mg dans la prise en charge du cancer testiculaire	
Busulfan	X		X	X	Patients > 14 ans, prescription à partir de l'AIBW25 Patients < 14 ans, prescription à partir de l'IBW Monitoring pharmacocinétique indispensable	(43,50–52)
Carboplatine	X	X		X	Utilisation du TBW Pas de corrélation entre poids et clairance de la carboplatine, utilisation de la formule : $D_{\text{carboplatine}} = AUC_{\text{cible}} * Cl_{\text{carboplatine}}$ Monitoring pharmacocinétique possible	(54–56)
Cisplatine	X			X	Utilisation du TBW	(55)
Cyclophosphamide		X	X	X	Pour les conditionnements de greffes – hautes doses : Patients > 14 ans, prescription à partir de l'AIBW25 Patients < 14 ans, prescription à partir de l'IBW Pour les autres indications : Utilisation du TBW	(43,47,57,58)
Cytarabine		X	X	X	Utilisation du TBW	(59–62)
Daunorubicine	X	X	X	X	Utilisation du TBW	(60,62,63)

Molécules	Données				Recommandations	Références
	PK	Cliniques	Pédiatriques	Adultes		
Doxorubicine	X	X	X	X	Utilisation du TBW	(57,60,64,65)
Étoposide		X	X	X	Patients > 14 ans, prescription à partir de l'AIBW25 Patients < 14 ans, prescription à partir de l'IBW	(43,64)
Fludarabine			X	X	Utilisation du TBW	(43)
Ifosfamide	X			X	Utilisation du TBW	(67)
Irinotécan	X	X		X	Utilisation du TBW	(55,68)
Méthotrexate	X	X	X	X	Utilisation du TBW Monitoring pharmacocinétique indispensable Rescue systématique, antidote disponible	(47,60,69,73,74)
Mitoxantrone		X		X	Utilisation du TBW	(75)
Pegaspargase		X	X	X	Utilisation du TBW Dose maximale à 3750 UI	(76)
Rituximab		X		X	Utilisation du TBW	(57)
Thiotépa		X	X	X	Patients > 14 ans, prescription à partir de l'AIBW40 Patients < 14 ans, prescription à partir de l'IBW	(43)
Vinblastine					Pas de données Dose maximale à 6 ou 10 mg selon protocole	
Vincristine		X	X	X	Dose maximale à 2 mg Dose calculée à partir du TBW pour doses < 2 mg	(57,78)
Vindésine					Pas de données	

4. Discussion / conclusion

Cette revue de la littérature nous permet d'avoir un aperçu global des adaptations des doses de chimiothérapies à utiliser chez les enfants ou à défaut les adultes en surpoids. Cela nous permet d'émettre des recommandations quant aux indicateurs anthropométriques à utiliser pour le calcul des doses de chimiothérapies chez les enfants en surpoids. Pour déterminer les doses d'anticancéreux à utiliser, les auteurs se basent sur les modifications des différents paramètres pharmacologiques : la modification des paramètres pharmacocinétiques (volume de distribution ou clairance majoritairement) ou bien la modification de l'efficacité (survie globale ou survie sans progression) ou de la sécurité (effets secondaires) des traitements.

Malgré la revue de la littérature, il est évident qu'il est toujours difficile de choisir la bonne dose d'anticancéreux à utiliser chez les enfants en surpoids. Il est recommandé d'utiliser le poids corporel total (TBW) pour la plupart des molécules. Il existe certaines exceptions notamment pour le busulfan, le cyclophosphamide haute dose (conditionnement de greffe) et l'étoposide pour lesquels il convient d'utiliser le poids corporel idéal (IBW) pour les enfants de moins de 14 ans et le poids corporel ajusté (ABW) à 25% pour les enfants de plus de 14 ans ; pour le thiotepa il est recommandé d'utiliser l'IBW pour les enfants de moins de 14 ans et l'ABW 40% pour les enfants de plus de 14 ans. La posologie du busulfan, du cyclophosphamide et du thiotepa sont en mg/kg, ce qui peut expliquer la nécessité d'utiliser des valeurs de poids adaptées, car un poids élevé aura une incidence beaucoup plus importante sur une posologie en mg/kg que sur une posologie en mg/m². Pour certaines molécules, aucune donnée n'est disponible concernant une possible adaptation de doses des chimiothérapies chez l'enfant en surpoids mais elles présentent une dose maximale à l'injection. C'est le cas de la bléomycine dont la dose maximale est de 30 mg pour les cancers testiculaires ou de la vinblastine pour laquelle la dose maximale est de 6 ou 10 mg selon le protocole utilisé. Certaines molécules nécessitent une adaptation particulière, comme la carboplatine, dont la posologie est définie en fonction de la fonction rénale. Chez l'enfant en surpoids, il est donc conseillé de calculer la posologie à prescrire en utilisant la formule $D_{\text{carboplatine}} = AUC_{\text{cible}} \times Cl_{\text{carboplatine}}$. Enfin, certaines molécules ne présentent aucune donnée disponible à ce jour, comme le bevacizumab ou la vindesine.

Les recommandations sont plus ou moins robustes selon les données disponibles. En effet, les données sur la carboplatine, la daunorubicine, la doxorubicine, l'irinotécan, et le méthotrexate mettent en évidence des données pharmacocinétiques et cliniques, permettant d'affirmer avec certitude les recommandations émises. Pour l'actinomycine, l'asparaginase, le cyclophosphamide, la cytarabine, l'étoposide, la mitoxantrone, la pegaspargase, le rituximab, le thiotépa et la vincristine, seules des données cliniques sur la tolérance et l'efficacité sont disponibles. Pour le busulfan, la cisplatine, l'ifosfamide, seules des données de pharmacocinétiques sont disponibles. Enfin, pour le bevacizumab, la bléomycine, la fludarabine, la vinblastine et la vindésine, ni données cliniques, ni données pharmacocinétiques ne sont disponibles.

Notre revue de la littérature présente cependant des limites. Pour obtenir des recommandations optimales, il est nécessaire d'avoir des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques robustes pour obtenir des données puissantes. Cependant, la plupart des études présentent exclusivement des études pharmacocinétiques ou exclusivement des études pharmacodynamiques. Cela permet tout de même de connaître la tendance du profil pharmacologique chez l'enfant ou l'adulte obèse.

De plus, certaines données ne proviennent pas d'études pédiatriques mais d'études mises en place chez les adultes. Par défaut, nous avons extrapolé ces résultats aux enfants, mais des études complètes de doses devraient être réalisées chez l'enfant plus spécifiquement.

En conclusion, les articles disponibles dans la revue nous permettent d'émettre des recommandations malgré le manque de robustesse de certaines données (évaluation d'un seul paramètre pharmacologique). Globalement, la posologie de la majorité des molécules doit être calculée à partir du poids corporel total (TBW) chez l'enfant en surpoids pour ne pas l'exposer à une concentration infra-thérapeutique de médicament et risquer une perte de chance. Les molécules nécessitant l'utilisation d'un poids ajusté sont le plus souvent des molécules pour lesquelles la posologie est calculée à partir du poids directement et non pas à partir de la surface corporelle. Cependant, des études pharmacologiques complètes doivent continuer à être menées sur les anticancéreux chez les enfants en surpoids pour apporter une consolidation des recommandations formulées dans cette revue.

VII. Discussion générale

Les cancers pédiatriques restent rares aujourd'hui même si chaque année 2300 cancers de l'enfants sont diagnostiqués. Même si la survie s'est améliorée ces dernières décennies, 7,8% des décès des enfants sont causés par des cancers. Plusieurs facteurs de risques peuvent être imputés au risque de survenue de cancers. L'obésité est un de ces facteurs de risque mais représente également un facteur de mauvais pronostic dans les cancers pédiatriques. L'obésité pédiatrique a été désignée comme enjeu de santé publique ces dernières années. En effet, le nombre d'enfants en surpoids et obèses ne cesse d'augmenter, principalement dans les pays industrialisés, et peut entraîner de nombreuses pathologies évitables dont le cancer.

Chez l'enfant en surpoids, la pharmacologie est fortement modifiée, à cause de l'immatrité de l'organisme des enfants mais aussi à cause de la modification physiologique causée par l'obésité. L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination sont impactés : l'absorption peut être augmentée par une inflammation causée par l'obésité, la distribution est augmentée par hausse du volume de distribution causée par l'association de divers facteurs mais aussi une diminution de la quantité pharmacologiquement active par augmentation de l' α 1-glycoprotéine acide, la quasi-totalité des enzymes du métabolisme présente une activité réduite due à l'obésité réduisant le métabolisme des médicaments et enfin, une élimination plus rapide. Il est donc nécessaire de prendre en compte ces modifications dans les prescriptions au sein de cette population à risque. Plusieurs descripteurs peuvent être utilisés pour déterminer les bonnes posologies chez les enfants en surpoids comme le poids corporel total, le poids corporel idéal ou le poids corporel ajusté. La détermination de la bonne dose de médicament à prescrire chez les enfants en surpoids est compliquée même si des essais cliniques, des travaux de modélisation et des extrapolations de données de la population adulte peuvent être mis en place.

D'après l'étude expérimentale que nous avons menée au sein de l'IHOpe de Lyon, les prescripteurs ne sont pas sensibilisés aux bonnes pratiques cliniques de prescriptions chez les enfants en surpoids face au manque de données et de recommandations actuelles. En effet, nous avons pu observer une hétérogénéité des pratiques. La majorité des prescriptions était adaptée chez les enfants dont la surface corporelle était supérieure à 2 m² mais ce n'était pas le cas pour la quasi-totalité des patients dont la surface corporelle était inférieure à 2 m².

Longtemps, les doses de chimiothérapies ont été plafonnées à 2 m^2 pour limiter l'exposition des patients à une dose trop importante. Chez l'enfant de plus de 2 m^2 , plafonner une dose alors qu'aucune modification de la dose ne sera réalisée chez un enfant de moins de 2 m^2 représente un non-sens pharmacologique. L'exposition à une dose trop importante de chimiothérapie serait en effet valable dans les deux cas, mais l'adaptation ne serait réalisée que dans un seul des deux cas. Nous avons donc mené une revue de la littérature pour permettre aux prescripteurs d'avoir des données et recommandations quant aux prescriptions de chimiothérapies chez les enfants en surpoids et les aider dans leur pratique quotidienne.

A partir de cette revue de la littérature, nous avons pu conclure qu'il est pertinent d'utiliser le poids corporel total pour la plupart des chimiothérapies étudiées excepté pour le busulfan, le cyclophosphamide haute dose, l'étoposide et le thiotépa pour lesquels il est préférable d'utiliser le poids corporel idéal ou le poids corporel ajusté selon l'âge du patient. Pour certaines molécules nous n'avons pas de données nous permettant d'avoir de recommandations précises : la bléomycine, la vinblastine, le bevacizumab et la vindesine. Cependant, pour la bléomycine et la vinblastine, des doses maximales ont été identifiées pour limiter le risque de survenue de toxicités. Concernant la carboplatine, il est important de prendre en compte la fonction rénale, même chez l'enfant, et indépendamment du poids de celui-ci.

Les recommandations émises dans ce travail sont plus ou moins robustes en fonction des références trouvées. En effet, certaines recommandations ne s'appuient que sur des données uniquement cliniques ou pharmacocinétiques. Nous pouvons affirmer que les données les plus puissantes sont celles pour lesquelles il existe à la fois des données cliniques et des données pharmacocinétiques permettant d'avoir un aperçu global du profil pharmacologique de la molécule. De plus, notre travail ne s'appuie que sur les molécules étudiées dans notre étude rétrospective. Même si en 14 ans, presque l'intégralité des molécules utilisées à l'IHOpe sont retrouvées dans cette étude, certaines molécules peuvent ne pas avoir été étudiées. Cela est également valable pour les médicaments administrés par voie orale, de plus en plus nombreux aujourd'hui. Néanmoins, une grande partie des médicaments administrés par voie orale présente une dose maximale, souvent équivalente à la dose adulte, simplifiant les recherches nécessaires contrairement aux chimiothérapies injectables.

En conclusion, prescrire des médicaments chez des patients en surpoids est aujourd'hui difficile. De nombreuses recommandations sont disponibles concernant les antibiotiques et les antalgiques par exemple, mais celles-ci sont plus rares concernant les cytotoxiques. Il est encore plus complexe de trouver des recommandations dans la population pédiatrique en surpoids. Ce travail permet de comprendre le lien entre l'oncologie et l'obésité pédiatrique, ses conséquences et de pouvoir émettre des premières recommandations concernant les pratiques cliniques de prescriptions à adopter pour les chimiothérapies chez les enfants en surpoids. Des études pharmacocinétiques dans la population pédiatrique en surpoids mais aussi des études de la réponse clinique (efficacité et toxicité) dans cette population devront être menées pour déterminer le profil pharmacologique précis de chacune des molécules quand les données sont manquantes, même si des variabilités interindividuelles persisteront toujours.

CONCLUSIONS GENERALES

THESE SOUTENUE PAR : **M. CONVERT Joshua**

Les cancers pédiatriques touchent 2300 enfants chaque année. Si leur prise en charge s'est largement améliorée ces dernières années, ces cancers restent cependant une problématique majeure actuelle. L'obésité est un des facteurs de risque connu de développement du cancer ainsi qu'un facteur de mauvais pronostic. Il est donc nécessaire de prévenir ce surpoids, d'autant plus que la proportion d'enfants obèses est de plus en plus importante ces dernières années, principalement dans les pays industrialisés.

Compte tenu de l'immatunité physiologique des enfants mais aussi des modifications corporelles induites par l'obésité, la pharmacologie des médicaments administrés à cette population est modifiée : l'absorption, le volume de distribution, la fraction liée aux protéines plasmatique et l'élimination du médicament sont généralement augmentés et le métabolisme est diminué par altération de l'activité des enzymes de phases I et II. En conséquence, les doses de médicaments prescrites doivent prendre en compte ces changements.

L'objectif de ce travail est de réaliser une étude des pratiques cliniques de prescription des chimiothérapies chez les enfants obèses dans un centre de référence ainsi qu'une revue de la littérature sur la prescription des chimiothérapies chez les enfants en surpoids pour émettre des recommandations de prescriptions dans cette population.

D'après notre étude rétrospective, les pratiques cliniques actuelles de prescriptions des chimiothérapies se sont révélées très hétérogènes chez les enfants en surpoids. La règle désuète du plafonnement de la dose à 2 m^2 est encore majoritairement utilisée. Ainsi, les enfants avec une surface corporelle de plus de 2 m^2 ont le plus souvent une adaptation de leurs doses de chimiothérapies alors que les enfants en surpoids avec une surface corporelle inférieure à 2 m^2 n'ont aucune adaptation de leurs doses dans la majorité des cas, ce qui doit être fortement questionné. Il est donc nécessaire d'émettre des recommandations pour la prescription des doses de chimiothérapies chez les enfants en surpoids pour savoir si une adaptation de la dose est nécessaire ou non et les façons de la réaliser.

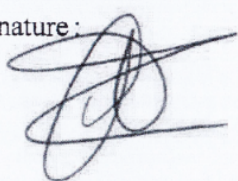
Dans notre revue de la littérature, nous avons pu identifier qu'il est recommandé d'utiliser le poids corporel total pour la majorité des molécules. Il existe cependant des exceptions comme pour le busulfan, le cyclophosphamide haute dose, l'etoposide et le thiotepa pour lesquels il convient d'utiliser le poids corporel idéal ou le poids corporel ajusté selon l'âge de l'enfant. Certaines molécules ne présentent pas de recommandations précises mais ont des doses maximales. C'est le cas de la bléomycine ou de la vinblastine. La carboplatine quant à elle nécessite une adaptation de sa dose par rapport à la fonction rénale du patient et ne prend donc pas en compte la corpulence de l'enfant. Pour le bevacizumab ou la vindésine aucune donnée n'a pu être trouvée.

La détermination de la dose de chimiothérapie à administrer chez les enfants en surpoids reste donc complexe malgré des recommandations émises. Ces recommandations sont plus ou moins robustes en fonction des données pharmacocinétiques et/ou cliniques existantes. Nous pouvons conclure que, sauf exception, l'intégralité des doses de chimiothérapies chez les enfants en surpoids doivent être prescrites selon une dose pleine, quel que soit sa surface corporelle. Il est également à noter qu'un suivi thérapeutique avec des dosages plasmatiques peut être une solution de recours pour contrôler l'exposition au médicament. Des études pharmacocinétiques dans cette population devraient être menées pour connaître précisément le profil pharmacologique des molécules cytotoxiques.

Le Président de la thèse,

Pr Catherine RIOUFOL

Signature:



19.03.2023

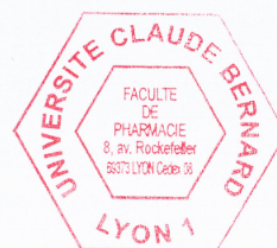
Vu et permis d'imprimer, Lyon, le

04/10/2023

Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de
Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard
Lyon 1,

Professeur C. DUSSART



VIII. Annexes

Annexe 1 : Adaptations des doses de chimiothérapies de l'ensemble des patients obèses

Patient	Sexe	Âge	Poids (kg)	Taille (m)	SC (m ²)	IMC (kg/m ²)	Indication	DCI	Dose administrée (mg)	Dose théorique (mg)	Type d'adaptation	Pourcentage d'adaptation	Remarque
001	M	19	98,2	1,8	2,18	30,3	Greffe	Thiotepa	425	491	%	86,5	Selon l'IBW
001	M	19	98,2	1,8	2,18	30,3	Greffe	Cyclophosphamide	1183	1424	%	83	Selon l'IBW
002	F	11	65	1,54	1,63	27,4	Greffe	Busulfan	22,2	26,16	%	85	Selon l'IBW
002	F	11	65	1,54	1,63	27,4	Greffe	Cyclophosphamide	2779,5	3250	%	85	Selon l'IBW
003	M	18	102	1,72	2,14	34,5	LAL	Methotrexate	10000	10700	2m ²		
003	M	18	102	1,72	2,14	34,5	LAL	Asparaginase	50000	53500	2m ²		
004	F	18	141	1,74	2,48	46,6	Ostéosarcome	Methotrexate	24000	29760	2m ²		
004	F	18	141	1,74	2,48	46,6	Ostéosarcome	Ifosfamide	6000	7440	2m ²		
004	F	18	141	1,74	2,48	46,6	Ostéosarcome	Étoposide	150	186	2m ²		
005	M	15	118,6	1,9	2,45	32,9	LH	Doxorubicine	80	98	2m ²		
005	M	15	118,6	1,9	2,45	32,9	LH	Étoposide	250	306,25	2m ²		
006	M	8	47,8	1,3	1,27	28,3	AHAI	Rituximab	400	475	%	84	
0071	F	16	95	1,68	2,04	33,7	LH	Methotrexate	6000	6120	2m ²		
007	F	16	95	1,68	2,04	33,7	LH	Doxorubicine	120	122,4	2m ²		
007	F	16	95	1,68	2,04	33,7	LH	Cyclophosphamide	500	510	2m ²		

Patient	Sexe	Âge	Poids (kg)	Taille (m)	SC (m²)	IMC (kg/m²)	Indication	DCI	Dose administrée (mg)	Dose théorique (mg)	Type d'adaptation	Pourcentage d'adaptation	Remarque
008	F	12	92,9	1,67	2,01	33,3	LAM	Aracytine	400	402	2m²		
008	F	12	92,9	1,67	2,01	33,3	LAM	Mitoxantrone	24	24,75	2m²		
009	F	16	91,1	1,69	2,02	31,9	Sarcome d'Ewing	Doxorubicine	40	41,3	2m²		
009	F	16	91,1	1,69	2,02	31,9	Sarcome d'Ewing	Cyclophosphamide	6000	6060	2m²		
009	F	16	91,1	1,69	2,02	31,9	Sarcome d'Ewing	Étoposide	300	310	2m²		
010	M	15	99	1,72	2,11	33,5	PTI	Rituximab	750	791	2m²		
011	M	17	91,6	1,69	2,07	32,1	Greffe	Busulfan	28,2	36,67	%	80	Poids idéal de 72 kg
011	M	17	91,6	1,69	2,07	32,1	Greffe	Fludarabine	60	61	2m²		
012	M	16	101,9	1,72	2,14	34,4	PNET	Carboplatine	320	342,4	2m²		
012	M	16	101,9	1,72	2,14	34,4	PNET	Étoposide	200	214	2m²		
012	M	16	101,9	1,72	2,14	34,4	PNET	Thiotepa	400	430	2m²		
013	M	13	92	1,8	2,12	28,4	LH	Doxorubicine	80	85	2m²		
013	M	13	92	1,8	2,12	28,4	LH	Étoposide	250	265	2m²		
014	F	18	126,5	1,65	2,28	46,5	Sarcome d'Ewing	Doxorubicine	76	85,5	2m²		
014	F	18	126,5	1,65	2,28	46,5	Sarcome d'Ewing	Cyclophosphamide	2400	2736	2m²		
014	F	18	126,5	1,65	2,28	46,5	Sarcome d'Ewing	Ifosfamide	3600	4104	2m²		
014	F	18	126,5	1,65	2,28	46,5	Sarcome d'Ewing	Étoposide	200	228	2m²		
015	F	16	91	1,69	2,01	31,9	LH	Doxorubicine	80	82,7	2m²		

Patient	Sexe	Âge	Poids (kg)	Taille (m)	SC (m²)	IMC (kg/m²)	Indication	DCI	Dose administrée (mg)	Dose théorique (mg)	Type d'adaptation	Pourcentage d'adaptation	Remarque
015	F	16	91	1,69	2,01	31,9	LH	Étoposide	250	252	2m²		
016	F	15	89	1,7	2,05	30,8	Ostéosarcome	Methotrexate	24000	24600	2m²		
016	F	15	91,9	1,7	2,03	31,8	Ostéosarcome	Étoposide	150	153	2m²		
017	M	17	108,4	1,82	2,29	32,7	LH	Cyclophosphamide	599,98	687	2m²		
017	M	17	108,4	1,82	2,29	32,7	LH	Methotrexate	6000	6870	2m²		
017	M	17	108,4	1,82	2,29	32,7	LH	Doxorubicine	120	137,4	2m²		
017	M	17	111	1,7	2,2	38,4	LAL	Daunorubicine	60	66	2m²		
018	M	16	102,4	1,77	2,19	32,7	Sarcome d'Ewing	Doxorubicine	76	82	2m²		
018	M	16	102,4	1,77	2,19	32,7	Sarcome d'Ewing	Cyclophosphamide	2400	2628	2m²		
018	M	16	102,4	1,77	2,19	32,7	Sarcome d'Ewing	Ifosfamide	3600	3942	2m²		
018	M	16	102,4	1,77	2,19	32,7	Sarcome d'Ewing	Étoposide	200,01	219	2m²		
019	M	18	94	1,86	2,19	27,2	Tumeur rhabdoïde	Doxorubicine	75	82,125	2m²		

LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LH : lymphome Hodgkinien ; AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; LAM : leucémie aiguë myéloïde ; PTI : purpura thrombotique idiopathique ; PNET : *primitive neuroectodermal tumor*

Annexe 2 : Revue détaillée de la littérature des références avec intérêt

Molécule	Équation	Référence	Type d'étude	Nombre patients	Adultes / enfants	Patients obèses (%)	Recommandations
Général	drug dosing [Tiab] AND "obesity"[Mesh] AND ("Child" [Mesh] OR "Adolescent" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] OR "Young adult" [Mesh] OR "Pediatrics" [Mesh])	Drug dosing in children with obesity: a narrative updated review. Gaeta and Al. 2022 (44)	Revue	Variable	Enfants	Variable	BSA calculée à partir du TBW. Risque de sous dosage avec des doses adaptées.
		Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Drugs in Obese Pediatric Patients: How to Map Uncharted Clinical Territories. Krekels and Al. 2020 (80)	Revue	Variable	Enfants et adultes	Variable	Busulfan : augmentation Cl (enfant) Cisplatine : augmentation Cl (adulte) Paclitaxel : augmentation Cl (adulte)
		Drug Dosing and Pharmacokinetics in Children With Obesity: A Systematic Review. Ginkel and Al. 2015 (65)	Revue	Variable	Enfants	Variable	Busulfan : Vd plus faible chez les obèses. Doxorubicine : Vd plus important, Cl identique Cytarabine, doxorubicine, étoposide, méthotrexate : Cl non significativement différente Méthotrexate, cytarabine, étoposide : exposition identifique avec TBW Busulfan : exposition plus importante avec TBW
		Pediatric Obesity: Pharmacokinetics and Implications for Drug Dosing. Kendrick and Al. 2015 (60)	Revue	Variable	Enfants	Variable	Pour les anticancéreux : pas de recommandations chez les enfants comme celles de l'ASCO pour les adultes. Busulfan, cytarabine, daunorubicine, doxorubicine, étoposide, méthotrexate : Cl sans différence significative chez le patient obèse avec TBW Daunorubicine, doxorubicine : Vd non significativement différent chez l'obèse avec TBW

							Busulfan : utilisation du TBW pour la phase de test et ajustement par rapport à la pharmacocinétique. Methotrexate : utilisation du TBW avec monitoring (méthotrexatémie), rescue possible.
		Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. Brill and Al. 2012 (30)	Revue	Variable	Enfants et adultes	Variable	Ifosfamide, doxorubicine, paclitaxel, busulfan : CI non significativement différente chez le patient obèse. Carboplatine : pas d'ajustement de dose nécessaire.
Actinomycine	obesity[Mesh] AND ("Child" [Mesh] OR "Adolescent" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] OR "Young adult" [Mesh] OR "Pediatrics" [Mesh]) AND "dactinomycin"[Mesh]	Response to chemotherapy in overweight/obese patients with low-risk gestational trophoblastic neoplasia. Maesta and Al. 2015. (47)	Prospectif	300	Enfants et adultes	27% (81)	Utilisation du TBW. Pas de différence significative de résistance ou de toxicités chez le patient obèse. Pas de différence de nombre de cycle chez le patient obèse.
Asparaginase	obesity[Mesh] AND ("Child" [Mesh] OR "Adolescent" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] OR "Young adult" [Mesh] OR "Pediatrics" [Mesh]) AND "asparaginase" [Mesh]	Obesity as a predictor of treatment-related toxicity in children with acute lymphoblastic leukaemia. Egnell and Al. 2022. (49)	Prospectif	1443	Enfants	14% (179)	Pas de recommandations. Risque de sous traitement important chez le patient obèse à cause de toxicités plus importantes pouvant amener à un arrêt prématuré de l'asparaginase.

Bevacizumab	obesity[Mesh] AND ("Child" [Mesh] OR "Adolescent" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] OR "Young adult" [Mesh] OR "Pediatrics" [Mesh]) AND " bevacizumab "						
Bléomycine	obesity[Mesh] AND ("Child" [Mesh] OR "Adolescent" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] OR "Young adult" [Mesh] OR "Pediatrics" [Mesh]) AND " bleomycin "						
Busulfan	obesity[Mesh] AND ("Child" [Mesh] OR "Adolescent" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] OR "Young adult" [Mesh] OR "Pediatrics" [Mesh]) AND " busulfan "[mesh]	Pharmacokinetic and clinical outcomes when ideal body weight is used to dose busulfan in obese hematopoietic stem cell transplant recipients. Griffin and Al. 2019. (52)	Rétrospectif	145	Adultes	43% (63)	L'utilisation de l'IBW a montré des concentrations infra thérapeutiques chez le patient obèse. Pas de différence de survie globale mais une diminution de la survie sans progression. L'IBW ne devrait pas être utilisé chez l'adulte.

		Dose adaptation of the drugs used for hematopoietic stem-cell transplantation in patients with comorbidity: Obesity, chronic renal disease or hepatopathy: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). Simon and Al. 2017. (43)	Revue	Variable	Enfants et adultes	Variable	Patients > 14 ans, prescription en mg/kg de Poids Corporel Ideal Ajusté 25% (=ABW/25). Patients < 14 ans, prescription à partir du poids idéal (=IBW).
		Busulfan dosing in children with BMIs $\geq$ 85% undergoing HSCT: a new optimal strategy. Browning and Al. 2011. (50)	Rétrospectif	68	Enfants	32% (22)	Utilisation de l'IBW mais monitoring nécessaire. Nécessité d'injecter une dose plus faible de busulfan chez l'enfant obèse pour avoir la même AUC. La posologie classique risque de causer un risque de surdosage chez l'enfant en surpoids.
		The impact of obesity and disease on busulfan oral clearance in adults. Gibbs and Al. 1999. (51)	Rétrospectif	279	Enfants et adultes	35% (99)	Utilisation de l'IBW mais monitoring nécessaire. Variation importante des paramètres pharmacocinétiques inter-individuels.
Carboplatine	obesity[Mesh] AND ("Child" [Mesh] OR "Adolescent" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] OR "Young adult" [Mesh] OR "Pediatrics" [Mesh]) AND "carboplatin"[mesh]	Myelosuppression by chemotherapy in obese patients with gynecological cancers. Kamimura and Al. 2016. (54)	Rétrospectif	162	Adultes	15,4% (25)	Utilisation du TBW. Pas de myélosuppression plus importante chez le patient obèse.

		Carboplatin dosing in overweight and obese patients with normal renal function, does weight matter? Ekhart and Al. 2009. (56)	Rétrospectif	240	Adultes	36% (87)	Pour les patients obèses / en surpoids, la dose de carboplatine doit être calculée selon la formule $AUC \times Cl_{\text{carboplatine}}$ basée sur la $Cl_{\text{carboplatine}}$ de la population générale (140 mL/min). Utilisation du poids n'est pas en corrélation avec Cl de la carboplatine, l'équation de Cockcroft-Gault inadaptée
		Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese. Sparreboom and Al. 2007. (55)	Revue	Variable	Adultes	Variable	Pas de différence d'exposition chez les patients en surpoids si utilisation du TBW ou de l'IBW. Diminution des doses non recommandée car risque de compromettre l'efficacité du traitement.
Cisplatine	obesity[Mesh] AND ("Child" [Mesh] OR "Adolescent" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] OR "Young adult" [Mesh] OR "Pediatrics" [Mesh]) AND "cisplatin"[mesh]	Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese. Sparreboom and Al. 2007. (55)	Revue	Variable	Adultes	Variable	Utilisation du TBW. Augmentation de la Cl et du Vd chez le patient obèse.
Cyclophosphamide	obesity[Mesh] AND ("Child" [Mesh] OR "Adolescent" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] OR "Young adult" [Mesh] OR "Pediatrics" [Mesh]) AND "cyclophosphamide" [mesh]	Comparison of Dose Adjustment Strategies for Obesity in High-dose Cyclophosphamide Among Adult Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: Pharmacokinetic Analysis. Takahashi and Al. 2022. (81)	Prospectif	85	Adultes	78% (66)	Sous exposition si utilisation de l'ABW25 (ASTCT). Exposition PK équivalente au médicament : - mg/m ² : utilisation de la SC sans ajustement - mg/kg : ABW50

		Dose adaptation of the drugs used for hematopoietic stem-cell transplantation in patients with comorbidity: Obesity, chronic renal disease or hepatopathy: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). Simon and Al. 2017. (43)	Revue	Variable	Enfants et adultes	Variable	Patients > 14 ans, prescription en mg/kg de Poids Corporel Ideal Ajusté 25% (=ABW/25). Patients < 14 ans, prescription à partir du poids idéal (=IBW) pour la taille +1 DS.
		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. Chan and Al. 2016. (57)	Prospectif	133	Adultes	30% (36)	Utilisation du TBW avec doses pleines. Sans danger, bien toléré, ne conduit pas à une réponse inférieure aux traitements à long terme.
		Response to chemotherapy in overweight/obese patients with low-risk gestational trophoblastic neoplasia. Maesta and Al. 2015. (47)	Prospectif	300	Enfants et adultes	27% (81)	Utilisation du TBW. Pas de différence significative de résistance ou de toxicités chez le patient obèse. Pas de différence de nombre de cycle chez le patient obèse.

		Effect of obesity on disease-free and overall survival in node-positive breast cancer patients in a large French population: a pooled analysis of two randomised trials. Ladoire and Al. 2014. (58)	Prospectif	4996	Adultes	13,3% (666)	Utilisation du TBW. Pas de différence significative des résultats de survie globale et de maladie sans progression entre obèses et non obèses.
Cytarabine	obesity[Mesh] AND ("Child" [Mesh] OR "Adolescent" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] OR "Young adult" [Mesh] OR "Pediatrics" [Mesh]) AND "cytarabine"[Mesh]	Impact of high dose cytarabine dosing strategies in obese patients with acute myeloid leukemia. Ochs and Al. 2021. (61)	Rétrospectif	93	Adultes	36% (40)	Utilisation du TBW. Pas de différence sur les résultats de sécurité et d'efficacité chez le patient obèse.
		Outcomes for newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia dosed on actual or adjusted body weight. Bray and Al. 2015. (82)	Rétrospectif	146	Adultes	79% (115)	Dose réduite selon l'ABW, pas d'influence sur le taux de réponse complète et pas d'augmentation du taux de décès.
		Influence of obesity on efficacy and toxicity of induction chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. Lin and Al. 2013. (62)	Rétrospectif	63	Adultes	33% (21)	Pas plus de toxicités, pas de moins bons résultats, un taux plus important de rémission complète chez le patient avec une dose pleine.
		Is obesity a prognostic factor for acute myeloid leukemia outcome? Lee and Al. 2012. (59)	Rétrospectif	329	Enfants	68% (223)	Utilisation du TBW, sans effets sur les résultats cliniques chez le patient obèse.

Daunorubicine	obesity[Mesh] AND ("Child" [Mesh] OR "Adolescent" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] OR "Young adult" [Mesh] OR "Pediatrics" [Mesh]) AND "daunorubicin"[Mesh]	Pharmacokinetics and pharmacogenomics of daunorubicin in children: a report from the Children's Oncology Group. Thompson and Al. 2014. (63)	Prospectif	98	Enfants	29% (28)	Vd non significativement différent chez le patient obèse. Cl non significativement différente chez le patient obèse. Pas d'effet de l'obésité sur la PK de la daunorubicine.
		Influence of obesity on efficacy and toxicity of induction chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. Lin and Al. 2013. (62)	Rétrospectif	63	Adultes	33% (21)	Pas plus de toxicités, pas de moins bons résultats, un taux plus important de rémission complète chez le patient avec une dose pleine.
Doxorubicine	obesity[Mesh] AND ("Child" [Mesh] OR "Adolescent" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] OR "Young adult" [Mesh] OR "Pediatrics" [Mesh]) AND "doxorubicin"[Mesh]	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. Chan and Al. 2016. (57)	Prospectif	133	Adultes	30% (36)	Utilisation de doses non capées est sûre, bien tolérée, et sans réponses inférieures au long terme.

		Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese. Sparreboom and Al. 2007. (55)	Revue	Variable	Adultes	Variable	Pas plus de toxicités hématologiques chez les patients avec TBW.
		Pharmacokinetics of doxorubicin and étoposide in a morbidly obese pediatric patient. Ritzmo and Al. 2007. (64)	Case report	1	Enfant	100% (1)	Clairance de la doxorubicine non significativement différente chez le patient obèse. Utilisation du TBW.
Étoposide	obesity[Mesh] AND ("Child" [Mesh] OR "Adolescent" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] OR "Young adult" [Mesh] OR "Pediatrics" [Mesh]) AND "étoposide" [Mesh]	Dose adaptation of the drugs used for hematopoietic stem-cell transplantation in patients with comorbidity: Obesity, chronic renal disease or hepatopathy: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). Simon and Al. 2017. (43)	Revue	Variable	Enfants et adultes	Variable	Patients > 14 ans, prescription en mg/kg de Poids Corporel Ideal Ajusté 25% (=ABW25). Patients < 14 ans, prescription à partir du poids idéal (=IBW).

		Pharmacokinetics of doxorubicin and étoposide in a morbidly obese pediatric patient. Ritzmo and Al. 2007. (64)	Case report	1	Enfant	100% (1)	Cl de l'étoposide non significativement différente chez le patient obèse. Demi-vie de l'étoposide non significativement différente chez le patient obèse. Utilisation du TBW.
Fludarabine	obesity[Mesh] AND ("Child" [Mesh] OR "Adolescent" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] OR "Young adult" [Mesh] OR "Pediatrics" [Mesh]) AND "Fludarabine"	Dose adaptation of the drugs used for hematopoietic stem-cell transplantation in patients with comorbidity: Obesity, chronic renal disease or hepatopathy: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). Simon and Al. 2017. (43)	Revue	Variable	Enfants et adultes	Variable	Pas de recommandations.

Ifosfamide	obesity[Mesh] AND ("Child" [Mesh] OR "Adolescent" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] OR "Young adult" [Mesh] OR "Pediatrics" [Mesh]) AND "ifosfamide"[Mesh]	Dosing Considerations for Obese Patients Receiving Cancer Chemotherapeutic Agents. Hall R. and Al. 2013. (67)	Revue	16	Adultes	25% (4)	Vd augmenté, Cl inchangée. Utilisation du TBW recommandée pour éviter un sous dosage.
Irinotécan	obesity[Mesh] AND ("Child" [Mesh] OR "Adolescent" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] OR "Young adult" [Mesh] OR "Pediatrics" [Mesh]) AND "irinotécan"	Clinical consequences of chemotherapy dose reduction in obese patients with stage III colon cancer: A retrospective analysis from the PETACC 3 study. Stocker and Al. 2018. (68)	Prospectif	2094	Adultes	13,4% (280)	Les diminutions de doses doivent être évitées. Pas plus de toxicités avec pleine dose, pas moins de toxicités avec doses réduites. Réduction de la SSP et de la SG avec doses réduites.
		Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese. Sparreboom and Al. 2007. (55)	Revue	Variable	Adultes	Variable	Irinotécan : Cl identique chez les patients obèses. Diminution des doses non recommandée car risque de compromettre l'efficacité du traitement.
Méthotrexate	obesity[Mesh] AND ("Child" [Mesh] OR "Adolescent" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] OR "Young adult" [Mesh] OR "Pediatrics" [Mesh]) AND "methotrexate"[mesh]	Effect of Body Fat on Population Pharmacokinetics of High-Dose Methotrexate in Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. Orgel and Al. 2021. (73)	Prospectif	36	Enfants	17% (6)	Utilisation du TBW dose pleine mais monitoring (methotrexatémie + rescue) Les enfants obèses ont 2 fois plus de risque d'avoir une élimination du MTX retardée.

		Impact of body mass index (BMI) on the prognosis of high-risk early breast cancer (EBC) patients treated with adjuvant chemotherapy. Gennari and Al. 2016. (69)	Prospectif	959	Adultes	55% (529)	Utilisation du TBW dose pleine. Pronostic pas plus défavorable du patient obèse.
		Response to chemotherapy in overweight/obese patients with low-risk gestational trophoblastic neoplasia. Maesta and Al. 2015. (47)	Prospectif	300	Enfants et adultes	27% (81)	Utilisation du TBW dose pleine. Pas plus de toxicités chez le patient obèse.
		Nephrotoxicity due to intermediate-dose methotrexate without rescue in an obese adolescent with acute lymphoblastic leukemia. Sauer and Al. 2002. (74)	Case report	1	Enfant	100% (1)	Apparition d'une néphrotoxicité chez un adolescent obèse avec une dose pleine. Recommandation d'utiliser l'IBW Monitoring essentiel (méthotrexatémie + rescue).
Mitoxantrone	obesity[Mesh] AND ("Child" [Mesh] OR "Adolescent" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] OR "Young adult" [Mesh] OR "Pediatrics" [Mesh]) AND "mitoxantrone"[mesh]	Influence of BMI on outcomes of high-dose cytarabine and mitoxantrone induction therapy for AML. Burhani M. and Al. 2013. (75)	Prospectif	89	Adultes	75% (67)	Utilisation du TBW Patients en surpoids moins susceptible de répondre aux traitements, cependant les taux de rechutes sont similaires chez les patients obèses ou non

Pegaspargase	obesity[Mesh] AND ("Child" [Mesh] OR "Adolescent" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] OR "Young adult" [Mesh] OR "Pediatrics" [Mesh]) AND " pegaspargase " [Supplementary Concept]	Effects of age, obesity, and body surface area on asparaginase-associated toxicities during acute lymphoblastic leukemia induction therapy: A report from the Children's Oncology Group. Orgel E. and Al. 2022. (76)	Rétrospectif	4 925	Enfants	18% (886)	Utilisation de doses non adaptées Capée à 1,5m2 (dose maximale de 3750 UI) Pas plus de toxicités chez les enfants obèses ou non. Recommandation de ne pas plafonner les doses de pegaspargase chez les enfants avec une surface corporelle < 1,5m2
Rituximab	obesity[Mesh] AND ("Child" [Mesh] OR "Adolescent" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] OR "Young adult" [Mesh] OR "Pediatrics" [Mesh]) AND " rituximab " [Mesh]	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. Chan and Al. 2016. (57)	Prospectif	133	Adultes	30% (36)	Utilisation du TBW avec dose pleine. Sans danger, bien toléré, ne conduit pas à une réponse inférieure aux traitements à long terme.
Thiotepa	obesity[Mesh] AND ("Child" [Mesh] OR "Adolescent" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] OR "Young adult" [Mesh] OR "Pediatrics" [Mesh]) AND " thiotepa "[Mesh]	Dose adaptation of the drugs used for hematopoietic stem-cell transplantation in patients with comorbidity: Obesity, chronic renal disease or hepatopathy: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). Simon and Al. 2017. (43)	Revue	Variable	Enfants et adultes	Variable	Patients > 14 ans, prescription en mg/kg de Poids Corporel Ideal Ajusté 40% (=ABW40). Patients < 14 ans, prescription à partir du poids idéal (=IBW) pour la taille + 1DS.

Vinblastine	obesity[Mesh] AND ("Child" [Mesh] OR "Adolescent" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] OR "Young adult" [Mesh] OR "Pediatrics" [Mesh]) AND "vinblastine"[mesh]						
Vincristine	obesity[Mesh] AND ("Child" [Mesh] OR "Adolescent" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] OR "Young adult" [Mesh] OR "Pediatrics" [Mesh]) AND "vincristine"[mesh]	Obesity as a Potential Risk Factor for Vincristine-induced Peripheral Neuropathy. Sajdyk and Al. 2020. (78)	Prospectif	49	Enfants	18% (9)	Plus de neuropathies induites par la vincristine chez le patient obèse, cela pourrait venir de la dose plus importante car calcul par rapport à la SC, mais dose de VCR capée à 2mg.
		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. Chan and Al. 2016. (57)	Prospectif	133	Adultes	30% (36)	Utilisation de doses pleines non capées. Sans danger, bien tolérée, ne conduit pas à une réponse inférieure aux traitements à long terme. VCR capée à 2mg.
Vindésine	obesity[Mesh] AND ("Child" [Mesh] OR "Adolescent" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] OR "Young adult" [Mesh] OR "Pediatrics" [Mesh]) AND "vindesine"[mesh]						

IX. Bibliographie

1. Institut National du Cancer. La lutte contre les cancers pédiatriques en France. Enjeux, actions et perspectives. 2022. 56 p. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/content/download/444120/6715111/file/LA%20LUTTE%20CONTRE%20LES%20CANCERS%20P%C3%89DIATRIQUES%20EN%20FRANCE%20Enjeux,%20actions%20et%20perspectives%20-%202022.pdf>. 2022.
2. Institut National du Cancer. Les cancers en France, édition 2017, collection Les Données. Avril 2018. 254 p. Disponible sur : https://www.oncorif.fr/wp-content/uploads/2018/07/INCa_Cancers_en_France_2017.pdf.
3. Erdmann F, Frederiksen LE, Bonaventure A, Mader L, Hasle H, Robison LL, et al. Childhood cancer: Survival, treatment modalities, late effects and improvements over time. *Cancer Epidemiol.* avr 2021;71:101733.
4. Organisation Mondiale de la Santé. Cancer de l'enfant. [En ligne]. 2021. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>.
5. Onyije FM, Olsson A, Baaken D, Erdmann F, Stanulla M, Wollschläger D, et al. Environmental Risk Factors for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: An Umbrella Review. *Cancers.* 13 janv 2022;14(2):382.
6. Yavvari S, Makena Y, Sukhavasi S, Makena MR. Large Population Analysis of Secondary Cancers in Pediatric Leukemia Survivors. *Children.* 29 nov 2019;6(12):130.
7. Spector LG, Pankratz N, Marcotte EL. Genetic and Nongenetic Risk Factors for Childhood Cancer. *Pediatr Clin North Am.* févr 2015;62(1):11-25.
8. Shimada A. Profile of down syndrome-associated malignancies: Epidemiology, clinical features and therapeutic aspects. *Pediatr Hematol Oncol J.* juin 2021;6(2):63-72.
9. Wirtz D, Konstantopoulos K, Searson PC. The physics of cancer: the role of physical interactions and mechanical forces in metastasis. *Nat Rev Cancer.* juill 2011;11(7):512-22.
10. Desandes E, Lacour B, Sommelet D, Velten M and Al. Incidence et survie des cancers de l'adolescent en France, 1988-1997. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire.* 13 mars 2007;09-10:74-76.
11. World Health Organization. European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2022. 220 p. Disponible sur : <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057738>.
12. Haute Autorité de Santé. Surpoids et obésité de l'enfant et de l'adolescent. 2011. 34 p. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/reco2clics_obesite_enfant_adolescent.pdf.
13. Coutant R, Bouhours-Nouet N, Donzeau N. Obésité de l'enfant et de l'adolescent. *Médecine Clinique Endocrinologie et Diabète.* 2016;80:18-23.
14. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). Obésité. 2014 Jan; Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/dossiers-d-information/obesite>.
15. Équipe de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle (Esen). Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban), 2014-2016. Volet Nutrition. Chapitre Activité physique et sédentarité. 2e édition. Saint-Maurice : Santé

publique France, 2020. 58 p. Disponible sur : www.santepubliquefrance.fr.

16. Verdot C, Torres M, Salanave B, Deschamps V. Corpulence des enfants et des adultes en France métropolitaine en 2015. Résultats de l'étude Esteban et évolution depuis 2006. *Bull Epidemiol Hebd.* 2017;(13):234-41. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/13/2017_13_1.html.
17. Ligue contre l'obésité. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité, nouvelle édition de l'étude Obépi-Roche menée depuis 1997. 2020. 39 pages. <https://www.sraenutrition.fr/wp-content/uploads/2021/08/Enquete-epidemiologique-sur-le-surpoids-et-lobesite-Odoxa-x-Obepi.pdf>.
18. Kansra AR, Lakkunarajah S, Jay MS. Childhood and Adolescent Obesity: A Review. *Front Pediatr.* 12 janv 2021;8:581461.
19. Centre de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard. Surpoids, obésité et cancer. [En ligne]. 2023. Disponible sur : <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/nutrition-activite-physique/surpoids-obesite-et-cancer/>.
20. Roswell Park Comprehensive Cancer Center [Internet]. 2019 [cité 24 mai 2023]. Obesity and Pediatric Leukemia: 'What Kids Eat Does Make a Difference'. Disponible sur: <https://www.roswellpark.org/cancertalk/201909/obesity-pediatric-leukemia-what-kids-eat-does-make-difference>
21. Xiong Y, Fukuda T, Knibbe CAJ, Vinks AA. Drug Dosing in Obese Children. *Pediatr Clin North Am.* déc 2017;64(6):1417-38.
22. Rainone V, Schneider L, Saulle I, Ricci C, Biasin M, Al-Daghri NM, et al. Upregulation of inflammasome activity and increased gut permeability are associated with obesity in children and adolescents. *Int J Obes.* juin 2016;40(6):1026-33.
23. Boivin E. Obésité : ajustement de la médication. Congrès annuel de la SSVQ. 2021. 30 p. Disponible sur <https://www.ssvq.org/ressources/obesite-ajustement-de-la-medication/>.
24. Childhood obesity: Pharmacokinetics considerations for drugs used in the Intensive Care Unit. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 1 avr 2019 [cité 14 juin 2023];117(2). Disponible sur: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2019/v117n2a15e.pdf>
25. Trouillard A. Adaptations posologiques médicamenteuses chez l'enfant obèse : du paradigme pharmacologique au bon usage thérapeutique [Thèse d'exercice]. Montpellier, France : Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques; 2022.
26. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of Obesity on the Pharmacokinetics of Drugs in Humans: *Clin Pharmacokinet.* févr 2010;49(2):71-87.
27. Lloret-Linares C, Hachon L. Adaptation posologique chez le sujet obèse. *Réanimation.* juill 2015;24(4):367-78.
28. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. Wood AJJ, éditeur. *N Engl J Med.* 18 sept 2003;349(12):1157-67.
29. Gerhart JG, Balevic S, Sinha J, Perrin EM, Wang J, Edginton AN, et al. Characterizing Pharmacokinetics in Children With Obesity—Physiological, Drug, Patient, and Methodological Considerations. *Front Pharmacol.* 10 mars 2022;13:818726.
30. Brill MJE, Diepstraten J, Van Rongen A, Van Kralingen S, Van Den Anker JN, Knibbe CAJ. Impact of Obesity on Drug Metabolism and Elimination in Adults and Children: *Clin Pharmacokinet.* mai 2012;51(5):277-304.

31. Mathijssen RHJ, De Jong FA, Loos WJ, Van Der Bol JM, Verweij J, Sparreboom A. Flat-Fixed Dosing Versus Body Surface Area-Based Dosing of Anticancer Drugs in Adults: Does It Make a Difference? *The Oncologist*. 1 août 2007;12(8):913-23.
32. Chichester S, Holmes TM, Hubbard J. Ideal body weight: A commentary. *Clin Nutr ESPEN*. déc 2021;46:246-50.
33. Kang K, Absher R, Farrington E, Ackley R, So TY. Evaluation of Different Methods Used to Calculate Ideal Body Weight in the Pediatric Population. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 1 sept 2019;24(5):421-30.
34. Belorgey C. Le règlement pédiatrique européen. *Guideline européenne. Ateliers de Giens* ; 7-10 oct 2006 ; Giens, France.
35. Règlement (CE) n°1901/2006 du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32006R1901&qid=1688118558932#d1e873-1-1>.
36. The International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Non clinical safety studies for the conduct of human trials and marketing authorisation for pharmaceuticals M3(R2). Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ich-guideline-m3r2-non-clinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-marketing-authorisation_en.pdf.
37. The International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Non clinical safety testing in support of development of pediatric pharmaceutical S11. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ich-guideline-s11-nonclinical-safety-testing-support-development-paediatric-pharmaceuticals-step-5_en.pdf.
38. Kimmel CA, Buelke-Sam J. Reproductive and Developmental Toxicology. In: Bingham E, Cohrssen B, Powell CH, éditeurs. *Patty's Toxicology* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2001 [cité 2 juill 2023]. p. tox003. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0471435139.tox003>
39. U.S. Food and Drug Administration. Pediatric extrapolation in FDFA submissions - Sources of data. 2012. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-paediatric-extrapolation-fda-submissions-sources-data-g-burckart_en.pdf.
40. European Medicines Agency. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for pediatrics. Oct 2018. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf.
41. Widmer N. et al. Suivi thérapeutique des médicaments (I) Les principes. *RevMed Suisse*. 2008;4:1644-8.
42. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam JJ, Hryniuk WM, et al. Appropriate Chemotherapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 1 mai 2012;30(13):1553-61.
43. Simon N, Coiteux V, Bruno B, Taque S, Charbonnier A, Souchet L, et al. [Dose adaptation of the drugs used for hematopoietic stem-cell transplantation in patients with comorbidity: Obesity, chronic renal disease or hepatopathy: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer*

(Paris). déc 2017;104(12S):S99-105.

44. Gaeta F, Conti V, Pepe A, Vajro P, Filippelli A, Mandato C. Drug dosing in children with obesity: a narrative updated review. *Ital J Pediatr.* 8 sept 2022;48(1):168.
45. Griggs JJ, Bohlke K, Balaban EP, Dignam JJ, Hall ET, Harvey RD, et al. Appropriate Systemic Therapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juin 2021;39(18):2037-48.
46. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 21 juill 2009;6(7):e1000097.
47. Maestá I, Horowitz NS, Goldstein DP, Bernstein MR, Ramírez LAC, Moulder J, et al. Response to Chemotherapy in Overweight/Obese Patients With Low-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Int J Gynecol Cancer.* mai 2015;25(4):734-40.
48. Cosmogen (Dactinomycine) - Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Cité le 8 juillet 2023. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0230632.htm>.
49. Egnell C, Heyman M, Jónsson ÓG, Raja RA, Niinimäki R, Albertsen BK, et al. Obesity as a predictor of treatment-related toxicity in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* mars 2022;196(5):1239-47.
50. Browning B, Thormann K, Donaldson A, Halverson T, Shinkle M, Kletzel M. Busulfan dosing in children with BMIs $\geq 85\%$ undergoing HSCT: a new optimal strategy. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* sept 2011;17(9):1383-8.
51. Gibbs JP, Gooley T, Corneau B, Murray G, Stewart P, Appelbaum FR, et al. The impact of obesity and disease on busulfan oral clearance in adults. *Blood.* 15 juin 1999;93(12):4436-40.
52. Griffin SP, Wheeler SE, Wiggins LE, Murthy HS, Hsu JW, Richards AI. Pharmacokinetic and clinical outcomes when ideal body weight is used to dose busulfan in obese hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* févr 2019;54(2):218-25.
53. Busulfan (Busulfan) - Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Cité le 8 juillet 2023. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0306860.htm>.
54. Kamimura K, Matsumoto Y, Zhou Q, Moriyama M, Saijo Y. Myelosuppression by chemotherapy in obese patients with gynecological cancers. *Cancer Chemother Pharmacol.* sept 2016;78(3):633-41.
55. Sparreboom A, Wolff AC, Mathijssen RHJ, Chatelut E, Rowinsky EK, Verweij J, et al. Evaluation of Alternate Size Descriptors for Dose Calculation of Anticancer Drugs in the Obese. *J Clin Oncol.* 20 oct 2007;25(30):4707-13.
56. Ekhardt C, Rodenhuis S, Schellens JHM, Beijnen JH, Huitema ADR. Carboplatin dosing in overweight and obese patients with normal renal function, does weight matter? *Cancer Chemother Pharmacol.* juin 2009;64(1):115-22.
57. Chan H, Jackson S, McLay J, Knox A, Lee J, Wang S, 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.* nov 2016;57(11):2584-92.

58. Ladoire S, Dalban C, Roché H, Spielmann M, Fumoleau P, Levy C, et al. Effect of obesity on disease-free and overall survival in node-positive breast cancer patients in a large French population: a pooled analysis of two randomised trials. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. févr 2014;50(3):506-16.
59. Lee HJ, Licht AS, Hyland AJ, Ford LA, Sait SNJ, Block AW, et al. Is obesity a prognostic factor for acute myeloid leukemia outcome? *Ann Hematol.* mars 2012;91(3):359-65.
60. Kendrick JG, Carr RR, Ensom MHH. Pediatric Obesity: Pharmacokinetics and Implications for Drug Dosing. *Clin Ther.* sept 2015;37(9):1897-923.
61. Ochs MA, Perissinotti AJ, Marini BL, Burke PW, Bixby DL, Pettit KM, et al. Impact of high dose cytarabine dosing strategies in obese patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* mars 2021;102:106517.
62. 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.* mars 2013;54(3):541-6.
63. Thompson P, Wheeler HE, Delaney SM, Lorier R, Broeckel U, Devidas M, et al. Pharmacokinetics and pharmacogenomics of daunorubicin in children: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer Chemother Pharmacol.* oct 2014;74(4):831-8.
64. Ritzmo C, Söderhäll S, Karlén J, Nygren H, Eksborg S. PHARMACOKINETICS OF DOXORUBICIN AND ETOPOSIDE IN A MORBIDLY OBESE PEDIATRIC PATIENT. *Pediatr Hematol Oncol.* janv 2007;24(6):437-45.
65. Harskamp-van Ginkel MW, Hill KD, Becker KC, Testoni D, Cohen-Wolkowicz M, Gonzalez D, et al. Drug Dosing and Pharmacokinetics in Children With Obesity: A Systematic Review. *JAMA Pediatr.* juill 2015;169(7):678-85.
66. Langenhorst JB, Van Kesteren C, Van Maarseveen EM, Dorlo TPC, Nierkens S, Lindemans CA, et al. Fludarabine exposure in the conditioning prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation predicts outcomes. *Blood Adv.* 23 juill 2019;3(14):2179-87.
67. Hall RG, Jean GW, Sigler M, Shah S. Dosing Considerations for Obese Patients Receiving Cancer Chemotherapeutic Agents. *Ann Pharmacother.* déc 2013;47(12):1666-74.
68. Stocker G, Hacker UT, Fiteni F, John Mahachie J, Roth AD, Van Cutsem E, et al. Clinical consequences of chemotherapy dose reduction in obese patients with stage III colon cancer: A retrospective analysis from the PETACC 3 study. *Eur J Cancer.* août 2018;99:49-57.
69. Gennari A, Amadori D, Scarpi E, Farolfi A, Paradiso A, Mangia A, et al. Impact of body mass index (BMI) on the prognosis of high-risk early breast cancer (EBC) patients treated with adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* août 2016;159(1):79-86.
70. Zobeck M, Bernhardt MB, Kamdar KY, Rabin KR, Lupo PJ, Scheurer ME. Novel and replicated clinical and genetic risk factors for toxicity from high-dose methotrexate in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* mars 2023;43(3):205-14.
71. Pai MP, Debacker KC, Derstine B, Sullivan J, Su GL, Wang SC. Comparison of Body Size, Morphomics, and Kidney Function as Covariates of High-Dose Methotrexate Clearance in Obese Adults with Primary Central Nervous System Lymphoma. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* avr 2020;40(4):308-19.
72. Gallais F, Oberic L, Faguer S, Tavitian S, Lafont T, Marsili S, et al. Body Surface Area Dosing of High-Dose Methotrexate Should Be Reconsidered, Particularly in Overweight, Adult

Patients. *Ther Drug Monit.* juin 2021;43(3):408-15.

73. Orgel E, Nabais T, Douglas C, Mittelman SD, Neely M. Effect of Body Fat on Population Pharmacokinetics of High-Dose Methotrexate in Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Pharmacol.* juin 2021;61(6):755-62.

74. Sauer M, Rydholm N, Piatkowski J, Lewis V, Steiner M. Nephrotoxicity due to intermediate-dose methotrexate without rescue in an obese adolescent with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* mars 2002;19(2):135-40.

75. Burhani M, Dave MJ, Venugopal P, Larson ML. Influence of BMI on outcomes of high-dose cytarabine and mitoxantrone induction therapy for AML. *J Clin Oncol.* 20 mai 2013;31(15_suppl):7106-7106.

76. Etan Orgel, Olga Militano, Zhiguo Chen, Meenakshi Devidas, Luke Devon Maese, Rachel E. Rau and Al. Effects of age, obesity, and body surface area on asparaginase-associated toxicities during acute lymphoblastic leukemia induction therapy: A report from the Children's Oncology Group. *Loh Journal of Clinical Oncology* 2022 40:16_suppl, 7000-7000.

77. Bade NA, Lu C, Patzke CL, Baer MR, Duong VH, Law JY, et al. Optimizing pegylated asparaginase use: An institutional guideline for dosing, monitoring, and management. *J Oncol Pharm Pract.* janv 2020;26(1):74-92.

78. Sajdyk TJ, Boyle FA, Foran KS, Tong Y, Pandya P, Smith EML, et al. Obesity as a Potential Risk Factor for Vincristine-induced Peripheral Neuropathy. *J Pediatr Hematol Oncol.* oct 2020;42(7):e637-40.

79. Bhandari R, Scott E, Yeh MY, Wong K, Rushing T, Huh W, et al. Association of body mass index with toxicity and survival in pediatric patients treated with cisplatin-containing regimens. *Pediatr Hematol Oncol.* avr 2021;38(3):239-50.

80. Krekels EHJ, Knibbe CAJ. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Drugs in Obese Pediatric Patients: How to Map Uncharted Clinical Territories. In: Kiess W, Schwab M, Van Den Anker J, éditeurs. *Pediatric Pharmacotherapy* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cité 5 juill 2023]. p. 231-55. (Handbook of Experimental Pharmacology; vol. 261). Disponible sur: https://link.springer.com/10.1007/164_2019_250

81. Takahashi T, Jaber MM, Al-Kofahi M, Weisdorf D, Brunstein C, Bachanova V, et al. Comparison of Dose Adjustment Strategies for Obesity in High-dose Cyclophosphamide Among Adult Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: Pharmacokinetic Analysis. *Transplant Cell Ther.* déc 2022;28(12):845.e1-845.e8.

82. Bray WM, Bivona C, Rockey M, Henry D, Grauer D, Abhyankar S, et al. Outcomes for newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia dosed on actual or adjusted body weight. *Cancer Chemother Pharmacol.* oct 2015;76(4):691-7.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

CONVERT Joshua

Adaptation des doses de chimiothérapie chez l'enfant obèse

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2023, 120 p.

RESUME

Chaque année, 2300 enfants sont touchés par le cancer. L'obésité est un des facteurs de risque de développement du cancer. La proportion d'enfants obèses étant de plus en plus importante, notamment dans les pays industrialisés, il est nécessaire de prévenir ce surpoids.

Compte tenu de l'immatunité physiologique des enfants et des modifications corporelles induites par l'obésité, la pharmacologie des médicaments administrés à cette population est modifiée. Les doses de médicaments prescrites doivent donc prendre en compte ces changements.

L'objectif de ce travail est de réaliser une étude des pratiques cliniques de prescription des chimiothérapies des enfants obèses dans un centre de référence ainsi qu'une revue de la littérature pour émettre des recommandations de prescriptions des chimiothérapies dans cette population.

D'après notre étude rétrospective, les pratiques cliniques actuelles de prescriptions des chimiothérapies sont très hétérogènes chez les enfants en surpoids. La règle désuète du plafonnement de la dose à 2 m^2 est encore majoritairement utilisée ce qui doit être questionné.

Dans notre revue de la littérature, nous avons pu identifier qu'il convient d'utiliser majoritairement le poids corporel total. Il existe cependant des exceptions pour quelques molécules : utilisation du poids corporel idéal ou ajusté, de la dose maximale ou de la fonction rénale.

En conclusion, les doses de chimiothérapies chez les enfants en surpoids doivent être prescrites selon une dose pleine, quelle que soit la surface corporelle, sauf exceptions.

MOTS CLES

Pédiatrie
Chimiothérapie
Surpoids

JURY

Pr Catherine RIOUFOL, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Dr Michael PHILIPPE, Pharmacien Praticien Centre de Lutte Contre le Cancer

Dr Pierre LEBLOND, Médecin Praticien Centre de Lutte Contre le Cancer

Dr Delphine HOEGY, Maître de conférences des universités - Praticien Hospitalier

DATE DE SOUTENANCE

Mardi 17 octobre 2023

CONTACT

5 rue Pauline Kergomard 69007 Lyon - convert.joshua@gmail.com