



**HAL**  
open science

# Impact de l'obésité et de la composition corporelle sur la toxicité du Docetaxel : étude rétrospective sur 200 patientes traitées entre 2008 et 2010 au centre Henri Becquerel pour un cancer du sein localisé

Sophie Guérant

## ► To cite this version:

Sophie Guérant. Impact de l'obésité et de la composition corporelle sur la toxicité du Docetaxel : étude rétrospective sur 200 patientes traitées entre 2008 et 2010 au centre Henri Becquerel pour un cancer du sein localisé. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00763847

**HAL Id: dumas-00763847**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00763847v1>**

Submitted on 11 Dec 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

Sophie GOUERANT

NEE LE 30 DECEMBRE 1983 A IVRY SUR SEINE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11 OCTOBRE 2012

**IMPACT DE L'OBESITE ET DE LA COMPOSITION CORPORELLE SUR LA  
TOXICITE DU DOCETAXEL :  
ETUDE RETROSPECTIVE SUR 200 PATIENTES TRAITEES ENTRE 2008 ET  
2010 AU CENTRE HENRI BECQUEREL POUR UN CANCER DU SEIN  
LOCALISE**

PRESIDENT DU JURY : Professeur Bernard DUBRAY  
DIRECTRICE DE THESE : Docteur Marianne LEHEURTEUR

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2011 - 2012**  
**U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN**

<b>DOYEN :</b>	Professeur Pierre FREGER
<b>ASSESEURS :</b>	Professeur Michel GUERBET Professeur Benoit VEBER Professeur Pascal JOLY Professeur Bernard PROUST
<b>DOYENS HONORAIRES :</b>	Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ
<b>PROFESSEURS HONORAIRES :</b>	MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO- J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -. DESHAYES - C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF -.TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF

**I – MEDECINE**

**PROFESSEURS**

M. Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
M. Bruno <b>BACHY</b>	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric <b>BERCOFF</b>	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy <b>BONMARCHAND</b>	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
M. Jean-François <b>CAILLARD</b>	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Alain <b>CRIBIER (Surnombre)</b>	HCN	Cardiologie
M. Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
M. Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale

M. Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique Médicale
M. Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b>	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe <b>DENIS (Surnombre)</b>	HCN	Physiologie
M. Jean <b>DOUCET</b>	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
M. Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto – Gastro - Entérologie
M. Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique
M. Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
M. Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
M. Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel <b>GODIN</b>	HB	Néphrologie
M. Philippe <b>GRISE</b>	HCN	Urologie
M. Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
M. Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
M. Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc <b>KUHN</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain <b>LAVOINNE</b>	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques

M. Xavier <b>LE LOET</b>	HB	Rhumatologie
M. Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
M. Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
M. Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric <b>MALLET (Surnombre)</b>	HCN	Pédiatrie
M. Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	ORL
M. Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
M. Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis <b>MICHOT</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno <b>MIHOUT</b>	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves <b>MILLIEZ</b>	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice, esthétique
M. Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
M. Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc <b>PERON</b>	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
M. François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe <b>RICHARD</b>	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence

M. Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastro
M. Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence <b>THIBAUT</b>	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
M. Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
M. Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. François <b>TRON</b> ( <i>Surnombre</i> )	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
M. Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
M. Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
M. Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

M. Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mme Catherine <b>HAAS-HUBSCHER</b>	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
M. Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie <b>MARECHAL-GUYANT</b>	HCN	Neurologie
M. Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
M. Francis <b>ROUSSEL</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
M. Eric <b>VERIN</b>	HCN	Physiologie

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS**

M. Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
M. Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

#### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mme Michèle <b>GUIGOT</b>	UFR	Sciences humaines - Techniques d'expression

### **II – PHARMACIE**

#### **PROFESSEURS**

M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
M. Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique

M. Jean <b>COSTENTIN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Marc <b>VASSE</b> (PU-PH)	Hématologie
M Jean-Marie <b>VAUGEOIS (Délégation CNRS)</b>	Pharmacologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
M. Frédéric <b>BOUNOURE</b> Pharmacie	Galénique
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
M. Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
M. Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mle Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
M. Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mle Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Roseline <b>DUCLOS</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
M. François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique

M. Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
M. Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
M. Paul <b>MULDER</b>	Sciences du médicament
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
M. Rémi <b>VARIN</b> (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEUR ASSOCIE**

M. Jean-Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
------------------------------	-------------

#### **MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE**

Mme Sandrine <b>PANCHOU</b>	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

#### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Anne-Marie <b>ANZELLOTTI</b>	Anglais
----------------------------------	---------

#### **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

M. Bérénice <b>COQUEREL</b>	Chimie Analytique
M. Johann <b>PELTIER</b>	Microbiologie

## CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS :

Mme Véronique DELAFONTAINE

**HCN - Hôpital Charles Nicolle HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME CB - Centre HENRI BECQUEREL CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation**

## III – MEDECINE GENERALE

### PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

## LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
M. Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
M Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation, Economie de la Santé

Mlle Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
M. Jean <b>COSTENTIN</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
M. Jean-Louis <b>PONS</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
M. Marc <b>VASSE</b>	Hématologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### **ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS**

#### **MAITRES DE CONFERENCES**

M. Sahil <b>ADRIOUCH</b>	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b>	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b>	Physiologie (Unité Inserm 644)

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

M. Mario <b>TOSI</b>	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Serguei <b>FETISSOV</b>	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su <b>RUAN</b>	

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ou improbation.

## **AUX MEMBRES DU JURY**

### **Monsieur le Professeur DUBRAY**

Vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et mon profond respect.

### **Monsieur le Professeur Jacques BONNETERRE**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et mes sincères remerciements.

### **Monsieur le Professeur Pierre DECHELOTTE**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et mes sentiments les plus respectueux.

### **Madame le Docteur Marianne LEHEURTEUR**

Tu m'as fait l'honneur de bien vouloir assurer la direction de cette thèse.

Je te remercie de ton aide et de tes conseils pour la réalisation de ce travail.

Je te remercie également de ton enseignement de l'oncologie tout au long de mon internat.

# A MES COLLEGUES

Je remercie l'équipe du service d'oncologie médicale du Centre Henri Becquerel de m'avoir accueillie et supportée tout au long de mon internat, et plus particulièrement :

Les Dr Corine Veyret, Isabelle Tennevet, Cécile Guillemet, Olivier Rigal, Cristian Moldovan, Leila Adriouch et Cristina Alexandru

Mes ex co-internes de choc: Florian et Géraldine, avec qui j'ai tant aimé travailler et avec qui nous pouvions partager nos doutes et nos difficultés... J'espère pouvoir continuer à travailler avec vous, même à distance !

Mes actuels co-internes: Camille, Vincent, Emeline, Maxime, Laureline, Hela, Dyhia. Bon courage à vous !

Nos surveillantes hors pair : Sylvie, Frédérique, Christine et Pascale, merci de votre bienveillance...

Je remercie également les équipes des différents services où j'ai pu travailler et me former durant mon internat, et plus particulièrement :

Le Pr Luc Thiberville et le Dr Suzanna Bota du service de pneumologie du CHU.

Les Dr Gabriel Cola, Mehdi Boustia et Eric Frénoy du service de réanimation du centre hospitalier du Havre, merci d'avoir osé me faire confiance dans un service de réanimation...

Le Pr Pierre Michel et le Dr Frédéric Di Fiore du service de gastro-entérologie du CHU.

Les Dr Sandrine Mezzani, Fernand Missohou et Chantal Hanzen du service de radiothérapie du Centre Henri Becquerel.

Les Pr Hervé Tilly et Fabrice Jardin, les Dr Stéphane Leprêtre, Pascal Lenain et Nathalie Contentin du service d'hématologie du Centre Henri Becquerel.

Les Dr Jean-Michel Picquenot et Anca Berghian, ainsi que Marie Cornic (merci pour ton aide !) du service d'anatomopathologie du Centre Henri Becquerel.

## **A MES AMIS**

Leslie et Jérémy, merci de votre soutien et d'avoir été là quand il fallait...

A la bande des Jeunes Sérieux : Stéphanie, Jessie, Greg, Mehdi, Manue, Héloïse, Vincent, Laure, Fabrice et Olivier. Merci de tous ces si bons moments passés ensemble, il faut que ça dure (1h15 par l'A13 !)

A Ophélie, une collègue, puis une amie, un exemple de bonne humeur !

A Christine, merci de m'avoir permis de poursuivre ma passion, malgré mon emploi du temps chargé et changeant...

## **A MA FAMILLE**

Antoine, la vie est si jolie avec toi...

Maman, merci de m'avoir soutenue pendant toutes ces années. J'espère avoir hérité de tout ton courage...

Mamou, merci d'être là à l'écoute, sans jamais porter de jugement.

Valérie, Cécile et Julien, 28 ans que vous me supportez ! Et ce n'est pas fini...

A la nouvelle génération : Maxime, Laura, Arthur, Camille, Violette, Victor et Gaspard : belle vie à vous !

# TABLE DES MATIERES

ABBREVIATIONS.....	17
INTRODUCTION.....	18
<b>PARTIE I : GENERALITES.....</b>	<b>20</b>
I.  Epidémiologie .....	20
1.  Epidémiologie de l'obésité.....	20
2.  Epidémiologie du cancer du sein (selon les données de l'InVS) .....	21
3.  L'obésité est un facteur de risque de cancer du sein chez les patientes ménopausées.....	22
4.  L'obésité est un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein.....	24
II.  Les traitements systémiques adjuvants dans le cancer du sein .....	25
1.  Chimiothérapie adjuvante .....	25
<input type="checkbox"/> Apport des polychimiotérapies .....	26
<input type="checkbox"/> Apport des anthracyclines.....	27
<input type="checkbox"/> Apport des taxanes.....	28
2.  Trastuzumab adjuvant.....	30
3.  Indications des traitements systémiques adjuvants (Recommandations françaises de Saint Paul de Vence 2011) .....	31
<input type="checkbox"/> Indications .....	31
<input type="checkbox"/> Schémas de chimiothérapies adjuvantes .....	32
III.  La chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein.....	32
1.  Indications.....	32
2.  Principaux essais.....	33
3.  Schémas de la chimiothérapie néoadjuvante (Recommandations françaises de Saint Paul de Vence 2011) .....	34
IV.  Toxicités du FEC 100 et du Docetaxel .....	34
1.  Toxicités du FEC 100 ( <b>cf. Tableau n°1</b> ).....	34
2.  Toxicités du Docetaxel ( <b>cf. Tableau n°2</b> ).....	36
3.  Toxicités de la chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante chez les patientes obèses.....	38
V.  Calcul de dose des chimiothérapies.....	38
1.  Généralités.....	38
2.  Cas particulier des patients obèses .....	41
VI.  Composition corporelle .....	43
1.  Différents compartiments tissulaires .....	43
2.  Modification des compartiments en cas d'obésité .....	44
3.  Moyens d'évaluation de ces compartiments .....	44
<input type="checkbox"/> Mesure des plis cutanés.....	44
<input type="checkbox"/> L'impédancemétrie bioélectrique.....	45
<input type="checkbox"/> L'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA).....	45
<input type="checkbox"/> L'évaluation de l'eau totale .....	46
<input type="checkbox"/> Mesure de la masse maigre et de la masse grasse par scanner .....	46

<b>PARTIE II : MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>48</b>
I. Population étudiée.....	48
II. Traitements reçus.....	48
1. Chimiothérapie .....	48
2. Thérapies ciblées.....	49
3. Traitements de supports .....	49
III. Recueil des toxicités objectives.....	50
1. Toxicités hématologiques .....	50
2. Toxicités cardiaques et thromboemboliques .....	50
3. Dose-intensité .....	51
4. Hospitalisations .....	51
IV. Evaluation de la composition corporelle par scanner ( <b>cf. Figure n°13</b> ).....	51
V. Suivi.....	54
VI. Analyse statistique .....	54
 <b>PARTIE III : RESULTATS</b> .....	 <b>55</b>
I. Description de la population et des modalités de la chimiothérapie reçue .....	55
1. Population totale .....	55
2. Population étudiée ( <b>cf. Tableau n°5</b> ).....	55
□ Caractéristiques cliniques .....	55
□ Caractéristiques tumorales .....	56
□ Caractéristiques scannographiques.....	57
□ Caractéristiques biologiques .....	58
3. Modalités de la chimiothérapie reçue ( <b>cf. Tableau n°6</b> ).....	60
II. Toxicités objectives de la chimiothérapie.....	61
1. Toxicités objectives du FEC 100 ( <b>cf. Tableau n°7</b> ) .....	61
2. Toxicités objectives du Docetaxel ( <b>cf. Tableau n°8</b> ).....	63
III. Facteurs prédictifs de la toxicité et de la dose intensité du Docetaxel.....	67
1. Facteurs prédictifs dans la population totale (n=200) ( <b>cf. Tableau n°10</b> ) .....	67
2. Facteurs prédictifs de la population avec un scanner (n=89) ( <b>cf. Tableau n°11</b> )...68	
 <b>PARTIE IV : DISCUSSION</b> .....	 <b>72</b>
 <b>CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES</b> .....	 <b>86</b>
 <b>REFERENCES</b> .....	 <b>87</b>
 <b>ANNEXES</b> .....	 <b>93</b>
 <b>RESUME</b> .....	 <b>95</b>

# **ABBREVIATIONS**

**5FU** : Fluoro Uracile  
**AC** : Adriamycine Cyclophosphamide  
**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché  
**ASCO** : American Society of Clinical Oncology  
**ASE** : Agent Stimulant de l'Erythropoïèse  
**AUC** : Area Under Curve (aire sous la courbe)  
**C°** : Concentration Plasmatique  
**CAF** : Cyclophosphamide Adriamycine 5FU  
**CCI** : Carcinome Canalaire Invasif  
**Cl** : Clairance  
**CLI** : Carcinome Lobulaire Invasif  
**CMF** : Cyclophosphamide Melphalan 5FU  
**DC** : Densité Corporelle  
**DEXA** : Dual Energy X Ray (absorption bi-photonique à rayons X)  
**EBCTCG** : Early breast Cancer Trialists Collaborative Group  
**EORTC** : European Organisation for Research and Treatment of Cancer  
**FDA** : Food and Drug Administration  
**FEC** : 5FU Epirubicine Cyclophosphamide  
**FFM** : Fat Free Mass  
**FM** : Fat Mass  
**GCSF** : Growth Colony Stimulating Factor  
**Hb** : Hémoglobine  
**HER 2** : Human Epidermoid Receptor 2  
**HR** : Hazard Ratio  
**IBCSG** : International Breast Cancer Study Group  
**IC** : Intervalle de Confiance  
**IGF1 R** : Insulin Growth Factor 1 Receptor  
**IMC** : Indice de Masse Corporelle  
**InVS** : Institut de Veille Sanitaire  
**Ln** : Logarithme népérien  
**MG** : Masse Grasse  
**MM** : Masse Maigre  
**NASH** : Non Alcoholic Steato Hepatitis (stéatose hépatique non alcoolique)  
**NCI-CTCAE** : National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events  
**NFS** : Numération Formule Sanguine  
**NSABP** : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**OR** : Odd Ratio  
**pCR** : Réponse complète histologique  
**Plq** : Plaquette  
**PNN** : PolyNucléaire Neutrophile  
**RH** : Récepteurs Hormonaux  
**RO** : Récepteurs à l'Oestrogène  
**RP** : Récepteurs à la Progestérone  
**RR** : Risque Relatif  
**SC** : Surface corporelle  
**SOR** : Standards Options Recommandations  
**T<sub>1/2</sub>** : Demi-Vie  
**TAC** : Docetaxel Adriamycine Cyclophosphamide  
**TC** : Docetaxel Cyclophosphamide  
**UI** : Unités Internationales  
**Vd** : Volume de distribution

# **INTRODUCTION**

L'obésité est un problème de santé publique puisqu'elle concerne 14,5% de la population française. Une des conséquences de l'obésité est l'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées, certains auteurs estiment que les cancers du sein chez les femmes obèses représenteraient 8,5% des cas de cancer du sein, ce qui correspondrait à environ 4 300 nouveaux cas par an en France.

Depuis les années 2000, le Docetaxel est devenu un standard thérapeutique dans la chimiothérapie adjuvante du cancer du sein car il a permis d'améliorer la survie sans récurrence et la survie globale des patients. Le nombre de patientes obèses recevant du Docetaxel est donc important. Or, en pratique clinique quotidienne, il apparaît que le Docetaxel est moins bien toléré chez les patientes obèses, et que les différentes toxicités observées amènent à des réductions de doses chez ces patientes. Cependant, il n'existe pas de données publiées concernant la toxicité du Docetaxel dans cette population, notamment car les patientes obèses sont peu représentées dans les essais cliniques.

Les récentes recommandations de l'ASCO préconisent de ne pas diminuer les doses de chimiothérapie chez les patientes obèses du fait de l'absence de preuves suffisantes en faveur d'un excès de toxicité chez ces patientes, mais les essais étudiés ne comportaient pas de chimiothérapie par Docetaxel. Il apparaît donc important d'évaluer la tolérance du Docetaxel chez les patientes obèses, afin de savoir si ces recommandations sont applicables pour cette drogue.

L'impact de la composition corporelle sur la tolérance de la chimiothérapie est une hypothèse émergente, du fait de son influence sur la pharmacocinétique des différentes drogues.

Cette étude va avoir deux objectifs. Le premier sera d'évaluer les différences de tolérance et de dose-intensité du Docetaxel entre une population de patientes obèses et une population de patientes non obèses atteintes d'un cancer du sein localisé traité par une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante comportant du Docetaxel. Et le second sera d'évaluer l'impact de la composition corporelle estimée par scanner sur la tolérance du Docetaxel.

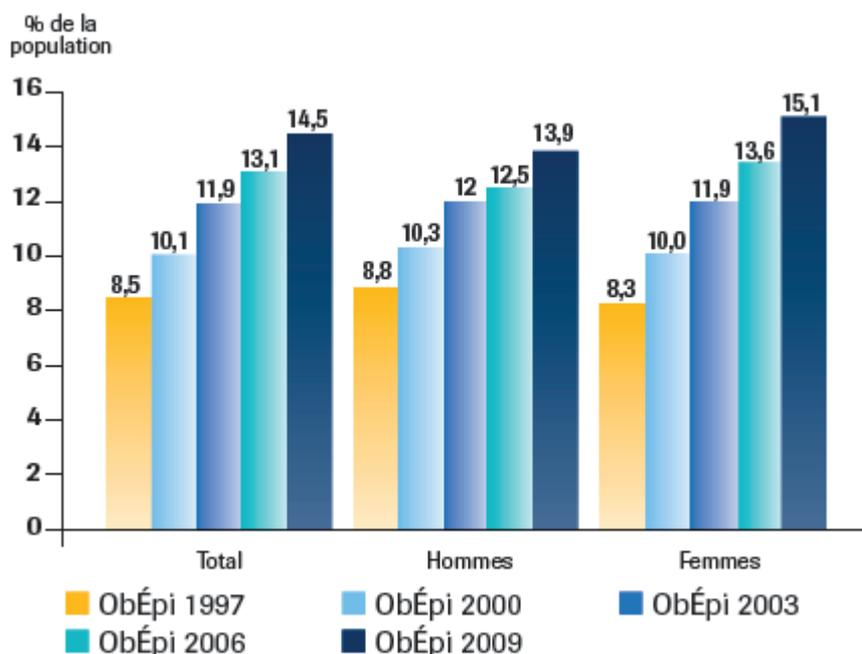
# PARTIE I : GENERALITES

## I. Epidémiologie

### 1. Epidémiologie de l'obésité

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'obésité par un Indice de Masse Corporelle (IMC) égal ou supérieur 30 mg/m<sup>2</sup>. L'obésité est un problème de santé publique dans les pays industrialisés, en effet cette pathologie est fréquente et sa prévalence augmente rapidement depuis ces 20 dernières années. En France, la prévalence de l'obésité est de 14,5% selon la dernière enquête épidémiologique nationale Ob'Epi réalisée en 2009, elle est en constante augmentation depuis l'enquête de 1997 où elle était à 8,5% (**cf. Figure n°1**).

Figure n°1 : Répartition des prévalences de l'obésité depuis 1997 (Enquêtes Ob'Epi)



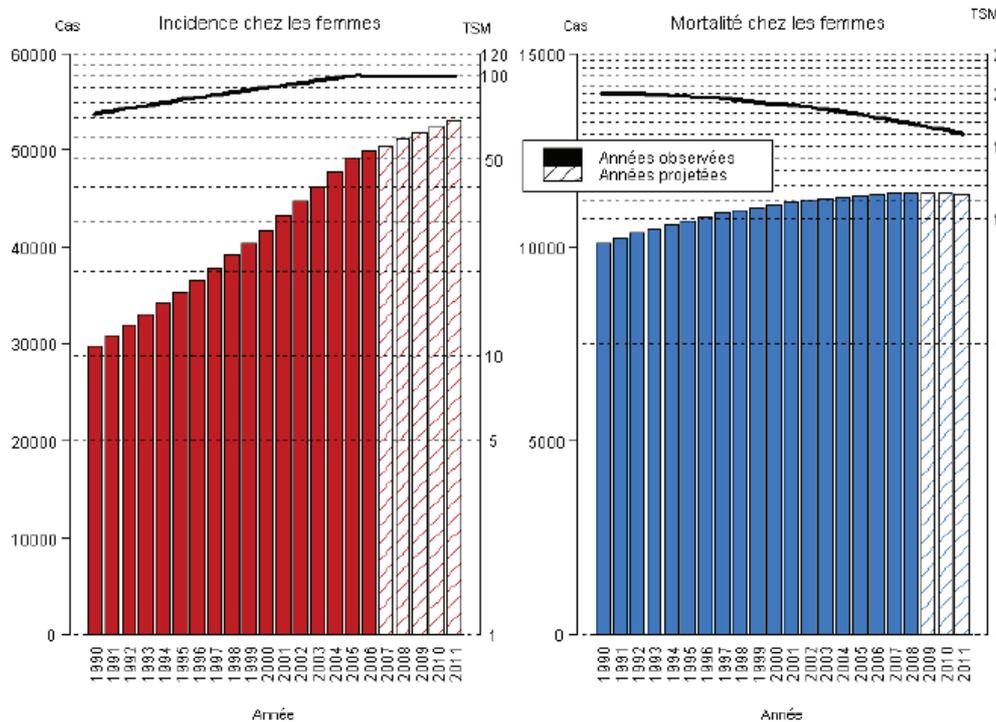
L'obésité est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes (15,1 vs 13,9%,  $p < 0,01$ ). Sa prévalence augmente avec l'âge puisque dans la tranche d'âge 55-64 ans, 20,1% des femmes et 19,5% des hommes sont obèses. Il existe des disparités sociales et géographiques dans la prévalence de l'obésité : les agriculteurs et les ouvriers sont les plus touchés (12 et 16%), ainsi que les habitants des régions du nord et de l'est. On retrouve une augmentation comparable de l'obésité aux Etats Unis mais de manière plus précoce, dix ans plus tôt. En effet, la prévalence de l'obésité est passée de 11,7 à 17,7% entre 1991 et 1998 [1].

## 2. Epidémiologie du cancer du sein (selon les données de l'InVS)

En France, le cancer du sein est le premier cancer de la femme en termes d'incidence (36,7%) et de mortalité (18,9%). En 2005, 50 000 nouveaux cas et 11 000 décès ont été observés en France. Les projections pour 2011 sont de 53 000 nouveaux cas et 11 000 décès. On considère qu'une femme sur 8 à 10 aura un cancer du sein au cours de sa vie.

Le taux d'incidence est en augmentation de +2,4% par an depuis 1980, alors que le taux de mortalité entame une décroissance de -1,3% par an depuis les années 2000 grâce aux améliorations thérapeutiques et au dépistage systématique (**cf. Figure n°2**).

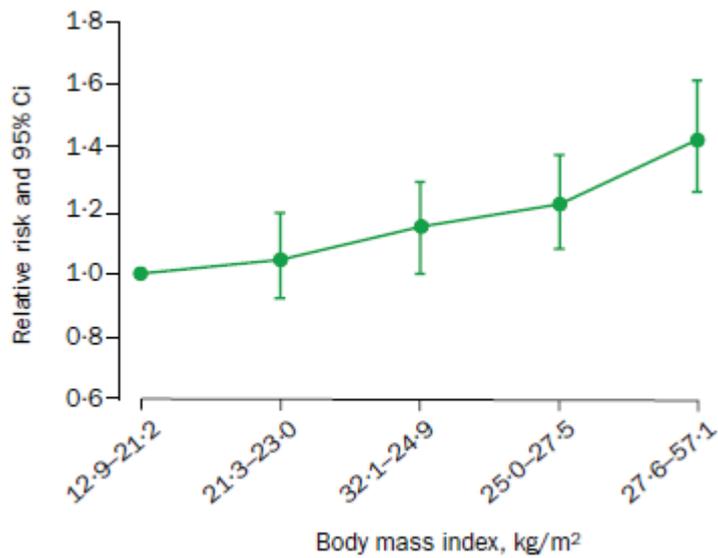
Figure n°2: Evolution du nombre de cas et de décès (barres) et des taux standardisés monde correspondants (courbes) chez les femmes de 1990 à 2011 en France.



### 3. L'obésité est un facteur de risque de cancer du sein chez les patientes ménopausées

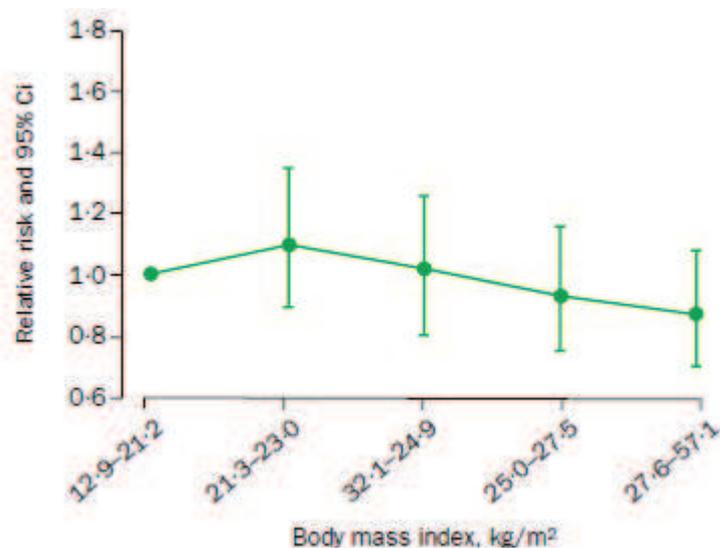
Il a été démontré dans plusieurs études que le poids était un facteur de risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées. Ainsi dans une méta-analyse de 2008 [2] de 34 études observationnelles prospectives regroupant 2,6 millions de personnes, il a été montré qu'une augmentation de 5 kg/m<sup>2</sup> de l'IMC induit un sur-risque de cancer du sein de 12% (RR=1,12, IC [1,08-1,16]) chez les femmes ménopausées. Selon Bergström [3], les cancers du sein de la femme ménopausée obèse représenteraient 8,5% des cancers du sein en France.

Figure n°3 : Relation entre l'IMC et le risque de cancer du sein chez la femme ménopausée [4]



En revanche, l'obésité chez la femme non ménopausée apparaîtrait être un facteur protecteur de cancer du sein. Ainsi, une méta-analyse publiée en 1995 [5] retrouve pour les quatre études de cohorte inclus une diminution du risque de cancer du sein de 30% pour une augmentation de 8 kg/m<sup>2</sup> de l'IMC (RR=0,70, IC [0,54-0,91], p=0,01). Ces résultats étant à considérer avec précaution compte tenu de l'hétérogénéité des études incluses et des critères de définition de l'obésité dans cette méta-analyse.

Figure n°4 : Relation entre l'IMC et le risque de cancer du sein chez la femme non ménopausée [4]



#### 4. L'obésité est un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein

Plusieurs études ont montré que l'obésité était un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein. Dans l'étude de Berclaz, et al. [6] qui regroupe 6 800 patientes traitées pour un cancer du sein localisé dans des essais du groupe IBCSG (International Breast Cancer Study Group), l'obésité apparaît être un facteur de mauvais pronostic indépendant en survie globale ( $p=0,03$ ).

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer le lien entre l'obésité et le mauvais pronostic des cancers de sein. Tout d'abord, les patientes obèses présentent des tumeurs de taille plus importante au diagnostic, un envahissement ganglionnaire plus fréquent, et une prolifération tumorale plus élevée (Ki67 et index mitotique) [6]. Ensuite, plusieurs phénomènes biologiques ont été mis en avant pour expliquer ces constatations histologiques:

- Après la ménopause, l'aromatase du tissu adipeux en œstrogènes pourraient favoriser la croissance des tumeurs exprimant des récepteurs hormonaux.

- L'obésité est corrélée à une diminution de la SHBG (Sex Hormon Binding Globulin) et donc à une augmentation des œstrogènes circulants qui pourraient favoriser la croissance des tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux.
- L'hyperinsulinisme est fréquent en cas d'obésité, or l'insuline pourrait stimuler, in vitro, la croissance de l'épithélium mammaire par le biais de l'IGF1R (Insulin Growth Factor Receptor) qui peut avoir une action synergique avec les estrogènes dans la carcinogenèse.

## II. Les traitements systémiques adjuvants dans le cancer du sein

Les traitements systémiques adjuvants (réalisés après la chirurgie) vont avoir pour but de diminuer le risque de rechute et de mortalité. Les études évaluant l'impact de ces traitements sont nombreuses, les méta-analyses permettent l'analyse simultanée d'un ensemble d'essais s'intéressant à la même question, afin d'obtenir des informations qu'aucun de ces essais pris isolément ne pourrait fournir. Ainsi, l'EBCTCG (Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group) publie régulièrement depuis 1985 une méta-analyse des essais randomisés sur la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein.

### 1. Chimiothérapie adjuvante

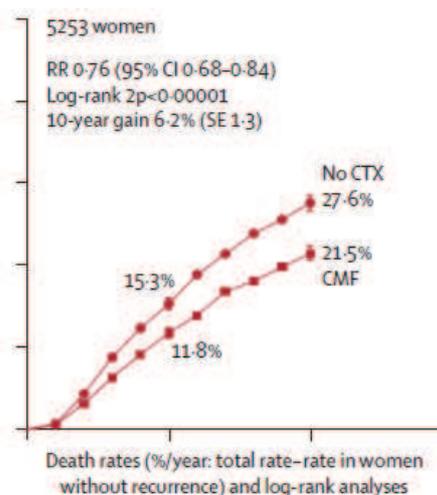
La chimiothérapie adjuvante des cancers du sein a commencé dans les années 1950 sous forme de monochimiothérapies à bases d'alkylants (Cyclophosphamide ou Melphalan). La méta-analyse de l'EBCTCG de 1990 [7] qui comparait 14 essais de monochimiothérapies (Cyclophosphamide, Melphalan, 5FU ou anthracyclines) regroupant près de 4000 patientes, montre que la monochimiothérapie adjuvante permet de diminuer le risque relatif de rechute de 14% par an (RR=0,86, 2p=0,001)

mais ne permet pas d'améliorer la survie globale (RR=0,96, 2p=0,4). C'est le développement de la polychimiothérapie adjuvante qui va permettre d'obtenir un gain en survie globale.

➤ Apport des polychimiotérapies

Bonnadonna, et al. [8] ont montré dans une étude randomisée de 400 patients qui comparait une polychimiothérapie adjuvante par CMF (Cyclophosphamide, Méthotrexate et 5FU) à une surveillance simple, que le CMF permet d'obtenir une diminution du risque relatif de décès par an de 22% (OR=0,78, IC [0,62-0,99], p=0,04). Ces résultats ont été confirmés par la mise à jour de la méta-analyse de l'EBCTCG en 2010 [9] qui regroupe 5300 patientes incluses dans 12 essais. Elle montrait que le CMF, en comparaison à un bras contrôle permet de diminuer le risque relatif de décès par an de 24% (RR=0,76, IC [0,68-0,84], 2p<0,00001), ce qui correspond à un bénéfice absolu en survie à 10 ans de 6,2% (cf. **Figure n°5**).

Figure n°5 : Courbes de survie avec ou sans polychimiothérapie adjuvante par CMF [9]

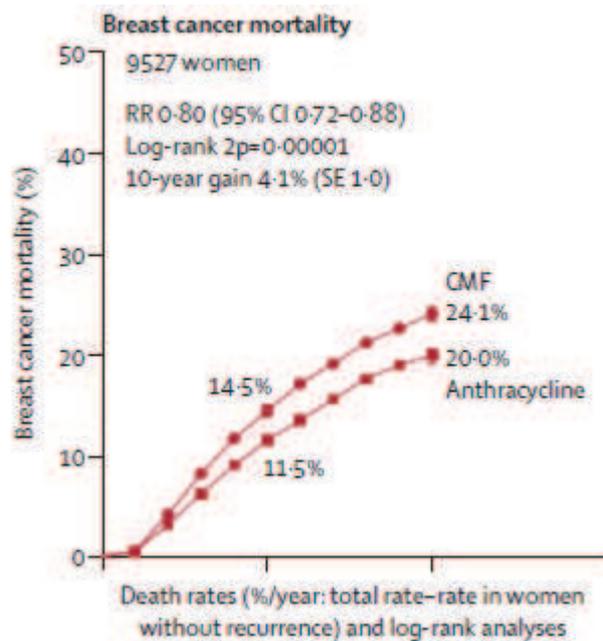


L'apport des anthracyclines dans les années 1990, puis des taxanes dans les années 2000 vont permettre d'améliorer d'avantage la survie globale.

➤ Apport des anthracyclines

La méta-analyse de l'EBCTCG de 2010 [9] a montré que les polychimiothérapies à base d'anthracyclines (Adriamycine et Epirubicine), étudiées en comparaison avec le CMF dans 20 essais regroupant 9500 patientes, diminuent le risque relatif de décès par an de 20% (RR=0,80, IC [0,72-0,88], 2p<0,00001), soit un gain absolu en survie de 4,1% à 10 ans (**cf. Figure n°6**). Ces polychimiothérapies ont une efficacité quelque soit l'âge, le statut ganglionnaire et le statut des récepteurs hormonaux [10].

Figure n°6: Courbes de survie globale en fonction de la chimiothérapie adjuvante (CMF vs Anthracyclines) [9]



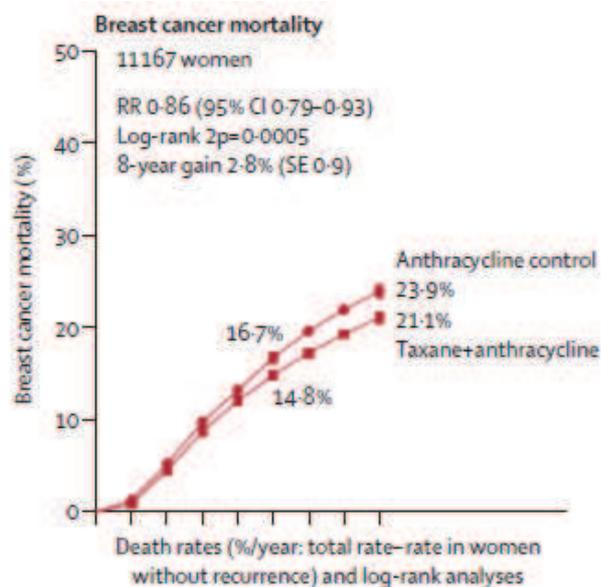
L'introduction des anthracyclines a permis d'améliorer les résultats en termes de survie globale de la chimiothérapie adjuvante, la polychimiothérapie à base d'anthracyclines est alors devenue le standard thérapeutique.

➤ Apport des taxanes

Dans les années 2000, les taxanes (Docetaxel et Paclitaxel), qui étaient déjà validés dans le traitement du cancer du sein métastatique, ont fait l'objet d'essais randomisés en situation adjuvante.

La méta-analyse de l'EBCTCG de 2010 [9] a comparé les polychimiothérapies incluant des taxanes aux polychimiothérapies à base d'anthracyclines dans 33 essais regroupant 11 000 patientes. Elle a montré que l'apport des taxanes permet une diminution du risque relatif de décès par an de 24% (RR=0,86, IC [0,79-0,93], 2p=0,0005), ce qui correspond à un bénéfice absolu en survie de 2,8% à 8 ans. (**cf. Figure n°7**).

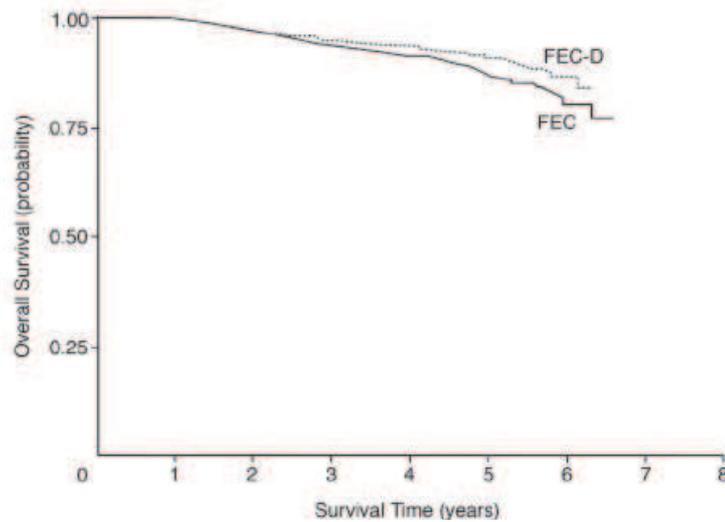
Figure n°7: Courbes de survie globale en fonction de la chimiothérapie adjuvante (Anthracyclines vs Anthracyclines et Taxanes) [9]



Parmi ces études, l'étude de Roché [11] publiée en 2006 a comparé un schéma séquentiel de type 3 FEC 100 (5FU, Epirubicine et Cyclophosphamide) suivis de 3 Docetaxel à un schéma de type 6 FEC 100 chez 2000 patientes avec un

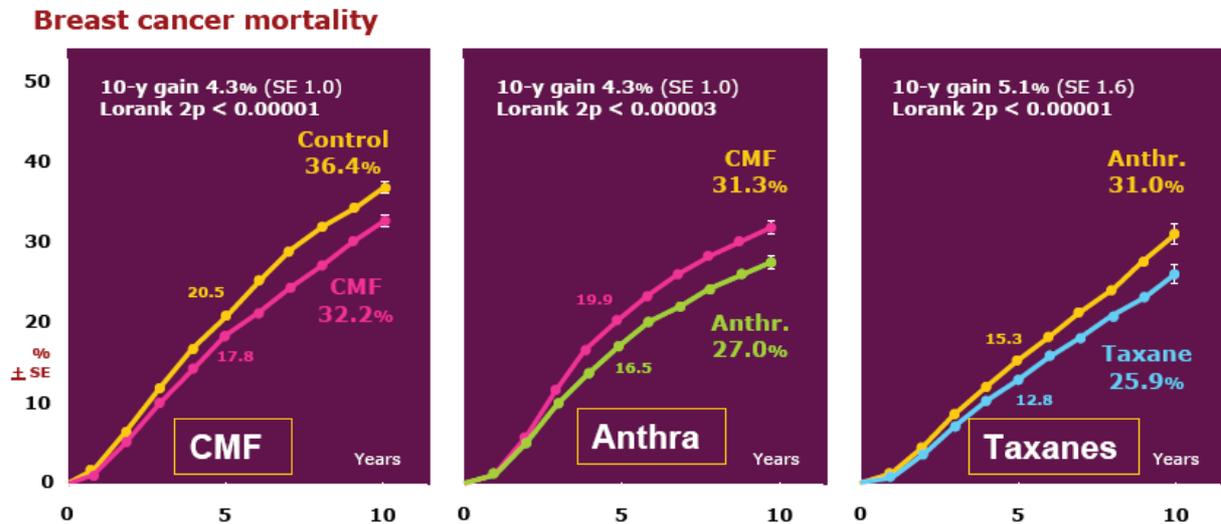
envahissement ganglionnaire. La chimiothérapie séquentielle par 3 FEC 100 puis 3 Docetaxel permet une diminution de la mortalité à 5 ans de 27% (HR=0,73, IC [0,56-0,94], p=0,017) (cf. **Figure n°8**). Ce protocole devient alors le standard thérapeutique des chimiothérapies séquentielles chez les patientes avec un envahissement ganglionnaire.

Figure n°8: Courbes de survie globale : 6 FEC 100 vs 3 FEC 100/3 Docetaxel [11]



Les améliorations successives de la chimiothérapie adjuvante ont permis d'obtenir un gain en survie absolu de 14% (cf. **Figure n°9**).

Figure n°9 : Bénéfice absolu en survie (à 10 ans) avec l'amélioration de la chimiothérapie adjuvante



Death rates (% / year: total – rate in women without recurrence) & logrank analyses

Peto et al, SABCS 2007

## 2. Trastuzumab adjuvant

Le Trastuzumab est un anticorps monoclonal ciblant les récepteurs membranaires HER-2 (Human Epidermoid Receptor type 2) qui sont surexprimés dans 15 à 20% des cancers du sein invasifs. La méta-analyse de Viani, et al. [12] publiée en 2007 regroupe cinq essais randomisés étudiant l'utilisation du Trastuzumab en traitement adjuvant. L'analyse de ces 5 essais regroupant 9 000 patientes permet de montrer que le Trastuzumab diminue le risque de décès de 48% (HR=0,52, IC [0,44-0,62], p<0,0001), ce qui correspond à un bénéfice absolu en survie de 2,5%.

Devant ce bénéfice en survie, le Trastuzumab est devenu un standard thérapeutique dans le traitement adjuvant des cancers du sein surexprimant HER2.

### 3. Indications des traitements systémiques adjuvants (Recommandations françaises de Saint Paul de Vence 2011)

#### ➤ Indications

En France l'indication d'un traitement systémique adjuvant est décidée au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction de différents facteurs pronostiques histologiques. Les facteurs pronostiques principaux sont l'atteinte ganglionnaire, l'expression des récepteurs hormonaux (récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone), la surexpression ou l'amplification de HER2, le grade et la taille de la tumeur. En cas de tumeurs de risque intermédiaire (sans envahissement ganglionnaire, de grade II, ne surexprimant pas HER2), l'utilisation d'autres facteurs pronostiques comme la présence d'embolies lympho-vasculaires, le taux de Ki67 ou le taux d'UPA-PAi1 sont des arguments supplémentaires à la discussion de l'indication de la chimiothérapie adjuvante.

Selon les dernières recommandations françaises de 2011, les indications de chimiothérapies sont les suivantes :

- Atteinte ganglionnaire axillaire (Niveau I)
- Tumeurs n'exprimant ni les récepteurs hormonaux, ni HER2, de plus de 5 mm (Accord d'experts)
- Tumeurs surexprimant HER2 quelque soit le statut des récepteurs hormonaux, de plus de 5 mm (Accord d'experts)
- Tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux et ne surexprimant pas HER2, de plus de 2 cm (Niveau I)
- Tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux et ne surexprimant pas HER2, de plus de 1 centimètre avec un grade III (Accords d'experts)

➤ Schémas de chimiothérapies adjuvantes

- Pour les tumeurs HER2- :
  - Schémas concomitant ou séquentiel comprenant des anthracyclines et des taxanes : 3 FEC100/3 Docetaxel, 4 AC (Adriamycine, Cyclophosphamide)/12 Paclitaxel hebdomadaire, 4 AC/4 Docetaxel ou 6 TAC (Docetaxel, Adriamycine, Cyclophosphamide) (Niveau 1, Grade A)
  - Options pour les patientes de risque intermédiaire : 6 FEC 100 (Niveau 2, Grade B), 4 TC (Docetaxel, Cyclophosphamide) (Niveau 2, Grade B)
- Pour les tumeurs HER2+ :
  - Schémas séquentiel comprenant des anthracyclines et des taxanes : 3 FEC100/3 Docetaxel, 4 AC/12 Paclitaxel hebdomadaire, 4 AC/4 Docetaxel (en association avec le Trastuzumab (dès les cures de taxanes) pendant 1 an) (Niveau 1, grade A)
  - Option : 6 Docetaxel + Carboplatine (en association avec le Trastuzumab pendant 1 an) (Niveau 3, Grade C)

III. La chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein

La chimiothérapie néoadjuvante est réalisée avant la chirurgie afin de permettre une conservation mammaire, de rendre une tumeur opérable ou d'agir rapidement sur les tumeurs inflammatoires.

1. Indications

- Les cancers du sein opérables d'emblée mais non accessibles initialement à un traitement conservateur
- Les cancers du sein non résécables initialement (T4a, b, c et/ou N2 fixé)

- Les cancers du sein inflammatoires (T4d)

## 2. Principaux essais

Les différentes études de phase II [13-15] étudiant les premiers schémas de chimiothérapie néoadjuvante ont permis de montrer des taux de chirurgie conservatrice allant de 60 à 80% et des taux de réponse histologique complète de 10 à 15%.

Deux essais randomisés (NSABP B-18 [16] et EORTC 10902 [17]) ont permis de valider l'utilisation des anthracyclines en traitement néoadjuvant. L'étude NSABP B-18 portait sur 1500 patientes randomisées entre une chimiothérapie néoadjuvante par 4 AC et une chimiothérapie adjuvante par 4 AC. La chimiothérapie néoadjuvante a permis d'améliorer le taux de chirurgie conservatrice de 8% (68 vs 60%,  $p=0,001$ ) et d'obtenir un taux de réponse complète histologique de 13%, sans impact sur la survie globale et sans récurrence.

C'est l'étude NSABP B-27 [18] qui a permis d'évaluer l'intérêt d'ajouter le Docetaxel aux anthracyclines en traitement néoadjuvant. Il s'agissait d'un essai randomisé comportant 3 bras dont un bras néoadjuvant par 4 AC ( $n=804$ ) et un bras néoadjuvant par 4 AC puis 4 Docetaxel ( $n=805$ ). L'ajout du Docetaxel a permis de doubler le taux de réponse histologique complète : 13 vs 26%,  $p<0,001$ , sans impact sur la survie globale et sans récurrence. Cette étude confirme la valeur pronostique de la réponse histologique complète puisqu'elle diminue de 77% le risque de décès ( $HR=0,33$ , IC [0,23-0,47],  $p<0,001$ ).

Beaucoup d'études de petits effectifs se sont intéressées à la place du Trastuzumab dans le traitement néoadjuvant. Elles objectivent une amélioration de la réponse histologique complète entre 20 et 35% [19].

### 3. Schémas de la chimiothérapie néoadjuvante (Recommandations françaises de Saint Paul de Vence 2011)

- Pour les tumeurs ne surexprimant pas HER2 : 6 à 8 cures de chimiothérapie à base d'anthracyclines et de taxanes (Accord d'experts).
- Pour les tumeurs surexprimant HER2 : schémas séquentiels associant 3 ou 4 cures d'anthracyclines puis 3 ou 4 cures de taxanes associées au Trastuzumab (Grade A), ou schémas de type 6 Docetaxel ou 6 Docetaxel + Carboplatine associés au Trastuzumab (Grade B).

#### IV. Toxicités du FEC 100 et du Docetaxel

##### 1. Toxicités du FEC 100 (cf. Tableau n°1)

Trois études de phase III se sont intéressées à l'utilisation du FEC 100 dans le traitement adjuvant des cancers du sein [11, 20, 21]. Elles retrouvent comme principales toxicités de grade III-IV : la neutropénie (34, 25 et 17%), compliquée d'une neutropénie fébrile dans 8% des cas, les nausées-vomissements (21, 35 et 25%) et les stomatites (4, 4 et 3%). Les principales toxicités de grade I-II étaient : la neutropénie (30 et 45%), l'anémie (42 et 40%), les nausées-vomissement (58 et 64%), les stomatites (24 et 36%) et les diarrhées (13%). Par ailleurs, le taux d'insuffisance cardiaque était de 0,4, 1,5 et 1,7%. Deux décès toxiques ont été déclarés dans l'essai de Kerbrat.

Une étude de phase III [22] s'est intéressée à l'utilisation du FEC 100 dans le traitement des cancers du sein métastatiques. Elle retrouve comme principales toxicités de grade III-IV : la neutropénie (86%, du fait de la réalisation systématique d'une NFS à J10 après le premier cycle), qui est fébrile chez 8% des patients, la thrombopénie (6%), l'anémie (7%), les nausées-vomissements (30%) et les stomatites

(10%). Deux cas d'insuffisance cardiaque et deux cas de décès toxiques ont été déclarés.

Tableau n°1 : Tableau de synthèse des toxicités du FEC 100 dans 4 études de phase

III

	<b>Phase III Roché 2006 (n=995) [11]</b>	<b>Phase III FASG 2005 (n=268) [21]</b>	<b>Phase III Kerbrat 2007 (n=236) [20]</b>	<b>Phase III Brufman 1997 (n=214) [22]</b>
<b>Toxicités de grade III-IV</b>				
Neutropénie	34%	25%	17%	86%
Neutropénie fébrile	8%	NA	NA	8%
Thrombopénie	0,3%	NA	NA	6%
Anémie	1%	0,8%	1%	7%
Sepsis	2%	3%	2%	NA
Alopécie	84%	79%	68%	72%
Nausées-Vomissements	21%	35%	25%	30%
Stomatite	4%	4%	3%	10%
<b>Toxicités de grade I-II</b>				
Neutropénie	NA	30%	45%	NA
Anémie	NA	42%	40%	NA
Nausées-Vomissements	NA	58%	64%	NA
Stomatite	NA	24%	36%	NA
Diarrhées	NA	NA	13%	NA
<b>Autres</b>				
Insuffisance cardiaque	0,4%	1,5%	1,7%	0,9%
Décès toxiques	n=0	n=0	n=2	n=2
Hospitalisations	NA	NA	NA	NA

## 2. Toxicités du Docetaxel (cf. Tableau n°2)

Deux études de phase II [23, 24] ont évalué le Docetaxel à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> dans le traitement des cancers du sein métastatiques. Elles retrouvent comme principales toxicités de grade III-IV : la neutropénie (97 et 100%, du fait de la réalisation systématique de NFS), la neutropénie fébrile (14%) et l'alopecie (83%). Et comme toxicités de grade II : l'anémie (44%), la rétention hydro-sodée (15%), les stomatites (15%) et la neurotoxicité (18%).

L'étude de phase III de Roché [11] où le Docetaxel à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> était utilisé après 3 cures de FEC 100 en traitement adjuvant des cancers du sein localisés, retrouvait comme toxicités de grade III-IV : la neutropénie (28%), la neutropénie fébrile (11%), l'alopecie (83%), les nausées-vomissements (11%), et comme toxicité de grade II : la toxicité unguéale (10%).

Plusieurs études rétrospectives se sont intéressées à la toxicité du Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> chez des patientes suivies pour un cancer du sein métastatique, non incluses dans des essais thérapeutiques (et donc non sélectionnées). Les études de O'Brien et Bonnetterre [25, 26] retrouvent comme toxicités de grade III-IV : la neutropénie (39%), la neutropénie fébrile (26%), et comme toxicités de grade II : les nausées-vomissements (11%), les diarrhées (10%) et la neurotoxicité (11%).

Les profils de toxicité diffèrent entre ces études car elles n'incluaient pas le même type de patientes. D'une part, certaines études incluaient des patientes suivies pour un cancer du sein métastatique et d'autres incluaient des patientes suivies pour un cancer du sein en traitement adjuvant. Or les patientes métastatiques sont plus susceptibles d'avoir des effets secondaires du fait de leur état général et des traitements antérieurement reçus. D'autre part, certaines études étaient prospectives et incluaient des patientes sélectionnées en bon état général et sans

antécédent majeur, alors que d'autres études étaient rétrospectives et incluaient toutes les patientes traitées, quel que soit leur état général et leurs comorbidités.

Tableau n°2 : Tableau de synthèse des toxicités du Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup>

	<b>Etudes de phase II (n=35 et n=37) [23, 24]</b>	<b>Etude de phase III (n=1003) [11]</b>	<b>Etudes rétrospectives (n=377 et n=870) [25, 26]</b>
<b>Toxicités de grade III-IV</b>			
Neutropénie	97 et 100%	28%	39%
Neutropénie fébrile	14%	11%	26%
Thrombopénie	0 et 5%	0,4%	3,4%
Anémie	0 et 5%	0,7%	3,6%
Sepsis	NA	NA	8 et 5%
Alopécie	82%	83%	NA
Toxicité cutanée	9%	NA	NA
Nausées-Vomissements	9%	11%	NA
Stomatite	NA	6%	3 et 5%
Rétention hydro sodée	NA	NA	0,3 et 7%
<b>Toxicités de grade II</b>			
Anémie	44%	NA	NA
Nausées-Vomissements	26%	NA	5 et 11%
Neurotoxicité	18%	NA	4 et 13%
Stomatite	15%	NA	13%
Rétention hydro sodée	15%	5%	17%
Toxicité unguéale	NA	10%	2 et 6%
Diarrhées	9%	NA	5 et 10%
Toxicité cutanée	NA	NA	2 et 6%
<b>Autres</b>			
Décès toxiques	0	0	3%
Hospitalisations	32%	NA	NA

### 3. Toxicités de la chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante chez les patientes obèses

On retrouve dans la littérature quatre études rétrospectives qui se sont intéressées à l'impact de l'obésité sur les toxicités liées à la chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante dans le cancer du sein. Deux études avaient un protocole comprenant des anthracyclines, celle de Jenkins [27] et celle de Rosner [28], et deux autres études avaient un schéma de type CMF, celle de Colleoni [29] celle de Poikonen [30]. Ces auteurs ne retrouvent pas de différence en termes d'intensité de dose ou de toxicités hématologiques et non hématologiques entre la population obèse et la population non obèse.

Ces auteurs concluent tous qu'il ne faut pas réduire les doses de chimiothérapie en cas d'obésité (dont la définition diffère en fonction des auteurs) car les toxicités observées ne sont pas majorées chez les patientes obèses avec des schémas de type CMF ou comprenant des anthracyclines.

## V. Calcul de dose des chimiothérapies

### 1. Généralités

La fiabilité du calcul des doses de chimiothérapie apparaît primordiale car l'index thérapeutique des cytotoxiques est faible, c'est-à-dire que l'intervalle entre la dose efficace et la dose toxique est étroit.

Une méthode de calcul de dose est intéressante si elle arrive à diminuer la variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques (**cf. Figure n°10**) afin d'homogénéiser la réponse thérapeutique et la tolérance de la chimiothérapie entre les patients. En effet, l'efficacité et la toxicité des chimiothérapies sont corrélées aux principaux paramètres pharmacocinétiques : concentration

plasmatique (C), clairance (Cl) et aire sous la courbe (AUC). (cf. Tableaux n°3 et 4, Figure n°11).

Figure n°10: Variabilité interindividuelle de la clairance des chimiothérapies [31]

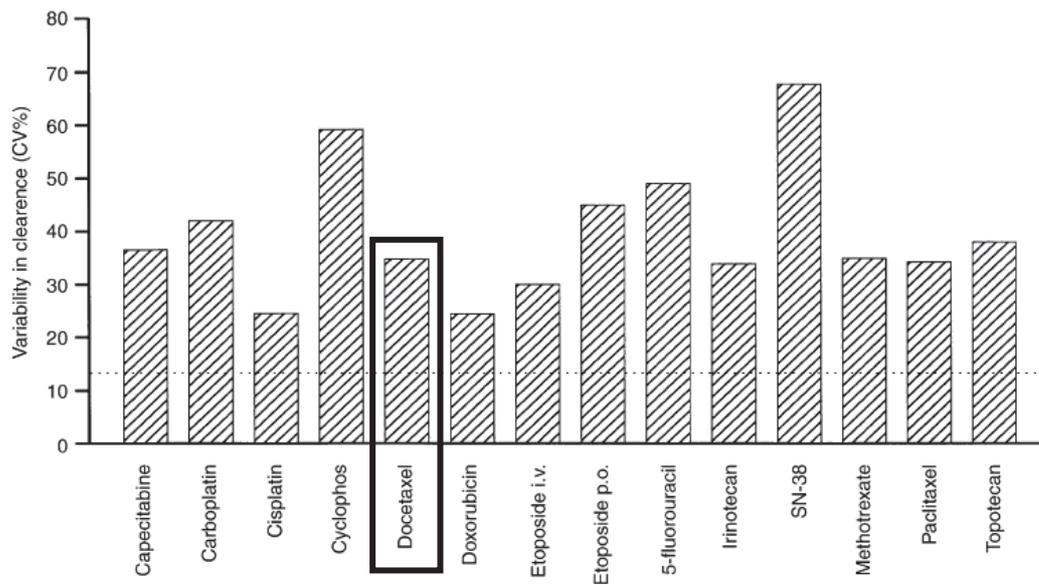


Tableau n°3.: Relations entre paramètres pharmacocinétiques et efficacité thérapeutique [32]

<i>Anticancéreux</i>	<i>Paramètres pharmacocinétiques</i>
Cisplatine	C, AUC
Aracytine	C
Méthotrexate	C
6 Mercaptopurine	CGR
5-fluorouracile	C, AUC, Cl
Adriamycine	C
Épirubicine	Cl
Étoposide	C, AUC
Vépeside	C, Cl
Vinblastine	C, Cl

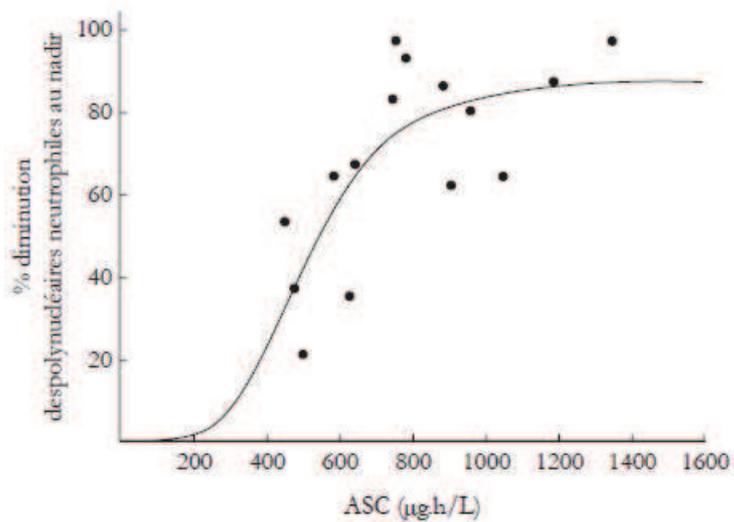
AUC : aire sous la courbe ; C : concentration ; Cl : clairance ;  
CGR : concentration globule rouge.

Tableau n°4 : Relations entre paramètres pharmacocinétiques et toxicité [32]

<i>Anticancéreux</i>	<i>Paramètres pharmacocinétiques</i>
Melphalan	AUC
Busulphan	AUC
Cisplatine	C, AUC
Carboplatine	AUC
Méthotrexate	C
6 Mercaptopurine	CGR
5-fluorouracile	C, AUC, CI
Adriamycine	C
Épirubicine	AUC
Pirarubicine	AUC
Étoposide	C, AUC, CI
Vépeside	AUC
Vinblastine	C
Vincristine	AUC, CI
Vindésine	CI
Navelbine	CI

AUC : aire sous la courbe ; C : concentration ; CI : clairance ;  
CGR : concentration globule rouge.

Figure n°11 : Relation entre la toxicité hématologique et l'exposition (AUC) pour la Vinorelbine [33]



La méthode la plus couramment utilisée pour calculer les doses de chimiothérapie est la surface corporelle selon la formule de Dubois [34] qui prend en considération le poids et la taille de la personne indépendamment de son sexe. Malgré le fait que la surface corporelle n'ait pas fait l'objet d'une validation formelle chez l'homme [35,

36] et n'apparaît pas justifiée pour la plupart des cytotoxiques, elle reste la méthode standard de calcul de dose du fait de l'absence d'autres outils fiables.

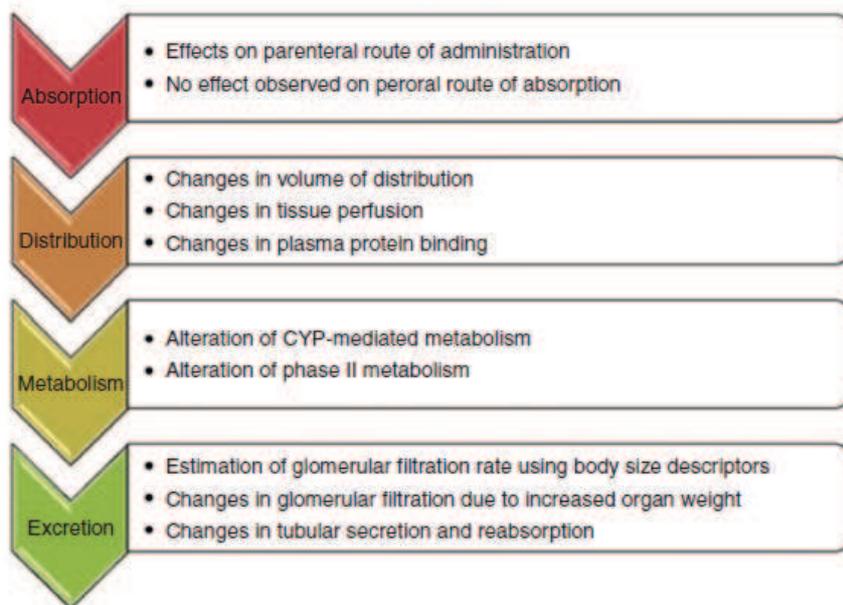
L'hypothèse sur laquelle repose l'utilisation de la surface corporelle est qu'elle serait proportionnelle à la clairance d'élimination et pourrait ainsi permettre d'homogénéiser les AUC. Mais l'étude de Baker, et al. [37] qui a pris en compte 33 molécules anticancéreuses étudiées chez 1650 patients inclus dans des essais de phase I, a permis de montrer que le calcul des doses en fonction de la surface corporelle ne permettait de diminuer la variabilité interindividuelle de la clairance que pour 5 des 33 molécules étudiées.

En effet, la pharmacocinétique d'un médicament est dépendante de plusieurs caractéristiques liées d'une part à la molécule de chimiothérapie comme ses caractéristiques physico-chimiques (lipophilie ou hydrophilie), son métabolisme ou ses mécanismes d'élimination, et d'autre part aux caractéristiques du patient comme l'âge, les fonctions rénales et hépatiques (et notamment enzymatiques) ou la composition corporelle. Ce sont ces facteurs qu'il va falloir explorer pour arriver à mieux individualiser les posologies des chimiothérapies afin de prendre en compte la pharmacocinétique (et notamment la clairance d'élimination) de chaque patient.

## 2. Cas particulier des patients obèses

L'extrapolation des recommandations de dosage de la chimiothérapie des patients non obèses aux patients obèses est discutable. En effet, les patients obèses sont peu représentés dans les études cliniques [38]. De plus, le métabolisme des médicaments peut être modifié chez les patients obèses du fait de modifications de l'absorption, de la distribution, du métabolisme (rénal et hépatique) et de l'excrétion des médicaments [39] (**cf. Figure n°12**).

Figure n°12 : Modification du devenir des médicaments chez les patients obèses [39]



Plusieurs méthodes de calcul de la dose de chimiothérapie ont été développées afin de tenir compte de l'obésité sur la pharmacocinétique des médicaments. Une première méthode consiste à plafonner la surface corporelle à 2 m<sup>2</sup> par crainte de toxicités excessives [40]. D'autres méthodes consistent à utiliser une mesure alternative au poids réel pour calculer la surface corporelle, afin d'essayer d'identifier une méthode de calcul représentative du plus grand nombre de patients possibles : poids idéal, poids sans gras, poids maigre, poids ajusté, poids normal prédit [41], mais le rationnel manque également pour ces méthodes.

Ces différentes méthodes de calcul chez les patients obèses ne sont pas recommandées à l'heure actuelle car elles n'ont pas été validées de manière prospective, mais également car l'estimation du poids autre que réel peut entraîner un dosage inapproprié chez les patients obèses, pouvant aller jusqu'à une variation de dosage de 36% [41].

Une proportion importante des patientes obèses reçoit des doses limitées de chimiothérapie, du fait de la peur d'une toxicité accrue de la part des cliniciens. Ainsi, Griggs et al. [42] ont montré que près de 40% des patientes obèses traitées pour un cancer du sein ne reçoivent pas les molécules de chimiothérapie à doses pleines.

## VI. Composition corporelle

### 1. Différents compartiments tissulaires

L'étude de la composition corporelle correspond à analyser le corps humain en différents compartiments. Un compartiment regroupe des composants corporels qui sont fonctionnellement liés entre eux, indépendamment de leur localisation anatomique ou de leur nature chimique. Les compartiments ont un intérêt particulier en fonction de la discipline médicale, et notamment en pharmacocinétique.

Le modèle le plus utilisé est le modèle physiologique à trois compartiments qui comprend:

- La masse maigre (MM) qui comprend elle-même deux sous groupes :
  - La masse cellulaire active qui correspond aux différents organes et aux muscles. Elle détermine les besoins énergétiques et constitue la réserve protéique.
  - L'eau extra cellulaire qui correspond au liquide interstitiel et au plasma.
- La masse grasse (MG) qui correspond aux triglycérides stockés dans les adipocytes. Le tissu adipeux est hétérogène en fonction de son caractère superficiel ou profond, et en fonction de sa localisation corporelle.

- La masse minérale osseuse qui représente l'essentiel de la masse minérale de l'organisme.

## 2. Modification des compartiments en cas d'obésité

L'obésité correspond à un excès de masse grasse, mais elle s'accompagne également d'une augmentation de la masse maigre, proportionnellement moindre. La composition corporelle en cas d'obésité morbide (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>) est moins bien connue, le volume des liquides extra cellulaires serait augmenté du fait des conséquences hémodynamiques de l'obésité.

## 3. Moyens d'évaluation de ces compartiments

Il existe des méthodes utilisables en pratique courante, comme la mesure des plis cutanés et l'impédancemétrie. D'autres sont utilisées en deuxième intention dans des centres spécialisés comme l'absorptiométrie biphotonique (DEXA). Enfin, certaines méthodes sont réservées aux activités de recherche comme l'évaluation de la masse maigre par scanner ou l'évaluation de l'eau totale.

### ➤ Mesure des plis cutanés

Elle consiste à mesurer quatre plis cutanés (bicipital, tricipital, sous scapulaire et supra iliaque) afin de calculer la densité corporelle. Durnin et Womersley [43] ont établi des équations prédictives qui relient la somme des quatre plis cutané à la densité corporelle mesurée par hydrodensitométrie :

$$\text{Densité Corporelle (DC)} = C - [M (\text{Log } 10 \sum 4 \text{ plis})]$$

C et M étant des constantes dépendantes du sexe et de l'âge.

La masse grasse peut ensuite être déterminée à partir de la densité corporelle par les formules de Brozek ou Siri [44] :

$$\% \text{ Masse grasse (MG)} = 457/DC - 414,2 \text{ ou } \% \text{ Masse grasse} = 495/DC - 450$$

➤ L'impédancemétrie bioélectrique

Cette technique est basée sur la capacité des tissus hydratés à conduire une énergie électrique. La mesure de l'impédance corporelle totale permet ainsi l'estimation du volume de l'eau corporelle totale, et par assimilation la masse maigre (en admettant que son hydratation est constante).

L'impédancemétrie nécessite une méthode de référence pour élaborer une équation permettant de passer des constantes électriques mesurées à l'estimation de la masse maigre. Les méthodes de référence sont classiquement l'hydrodensitométrie et la mesure de l'eau totale [45], mais des équations prédictives utilisant la masse maigre mesurée par absorptiométrie biphotonique à rayons X sont en cours de validation.

Cette technique est utilisée en pratique courante en nutrition clinique du fait de sa simplicité, de son faible coût et de sa bonne reproductibilité. Il s'agit d'une méthode indirecte de mesure de la masse maigre, sa précision par rapport à la méthode de référence peut manquer lors de variations des compartiments mesurés, surtout quand celles-ci sont faibles.

➤ L'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA)

Cette technique consiste en un balayage du corps par un faisceau de rayons X à deux niveaux d'énergie dont le rapport d'atténuation est fonction de la composition de la matière traversée. La DEXA permet de mesurer deux compartiments : le contenu en graisse et le contenu en minéraux, le reste étant attribué à la masse maigre.

Cette technique, initialement développée pour la mesure du contenu minéral osseux, s'est imposée comme la méthode de référence de la mesure de la

composition corporelle. Sa précision est excellente, elle permet de distinguer des variations de faible amplitude de la masse maigre ou de la masse grasse. La dose d'irradiation est faible (équivalente à celle d'une radiographie pulmonaire).

➤ L'évaluation de l'eau totale

L'eau totale peut être mesurée par dilution d'un traceur qui est un isotope comme l'oxygène 18 ou le deutérium, qui n'ont pas l'AMM en France, ce qui limite leur utilisation en pratique clinique. L'espace de dilution du traceur est assimilé au volume du compartiment mesuré grâce à la courbe de décroissance du traceur, obtenue à partir de l'analyse de plusieurs prélèvements sanguins par spectrométrie de masse. La mesure de l'espace de dilution permet de calculer le volume de l'eau corporelle totale. L'estimation de la masse maigre et de la masse grasse à partir du volume d'eau totale repose sur l'hypothèse que la masse maigre possède un coefficient d'hydratation fixe de 73% alors que la masse grasse ne contient pas d'eau. Du fait des modifications de l'hydratation de la masse maigre dans certaines situations, ces mesures ne sont pas validées dans tous les états d'inflations hydro sodées, et notamment en cas d'obésité sévère.

➤ Mesure de la masse maigre et de la masse grasse par scanner

La mesure de la masse maigre et de la masse grasse par scanner a été validée dans des études la comparant à leur mesure sur des cadavres [46] ou à leur mesure par DEXA [47]. L'étude de Mitsiopoulos [46] a permis de montrer, que d'une part il y avait une bonne corrélation ( $r=0,97$ ) entre les mesures par scanner corps entier et les mesures sur cadavres de la masse maigre et de la masse grasse, et que d'autre part le scanner permettait de détecter des variations faibles de la composition corporelle. L'étude de Mourtzakis [47] a permis de montrer qu'il y avait une bonne corrélation ( $r=0,82$  et  $r=0,89$ ) pour l'évaluation de la masse grasse et de la masse

maigre entre une mesure par DEXA et une mesure à partir d'une coupe scanner passant par la vertèbre L3.

Shen et, al. [48] ont montré que l'évaluation de la masse maigre et de la masse grasse par scanner ou IRM corps entier était bien corrélée à l'évaluation sur une coupe unique passant par la vertèbre L4 ( $r=0,90$  et  $0,94$ ). L'utilisation de cette technique chez les obèses apparaît possible et fiable puisque ces différentes études comprenaient entre 24 et 56% de patients obèses. De plus, cette technique a été validée chez les patients atteints d'un cancer [47] et plusieurs fois utilisée [49, 50] dans des études s'intéressant à l'impact de la composition corporelle sur l'efficacité et la tolérance des chimiothérapies.

## **PARTIE II : MATERIELS ET METHODES**

### I. Population étudiée

Il s'agit de toutes les patientes obèses (avec un IMC  $\geq 30$  mg/m<sup>2</sup> selon la définition de l'OMS) qui ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante comportant du Docetaxel pour un cancer du sein localisé entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 31 décembre 2010, au Centre Henri Becquerel. Afin de pouvoir réaliser une comparaison, le même nombre de patientes non obèses (IMC  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) traitées selon les mêmes modalités ont été incluses après tirage au sort parmi toutes les patientes non obèses traitées sur la même période.

### II. Traitements reçus

#### 1. Chimiothérapie

Les patientes sélectionnées avaient un projet de chimiothérapie séquentielle comprenant 3 cures de FEC 100 suivies de 3 cures de Docetaxel lorsqu'il s'agissait d'une chimiothérapie adjuvante, ou 3 à 4 cures de FEC 100 suivies de 3 à 4 cures de Docetaxel lorsqu'il s'agissait d'une chimiothérapie néoadjuvante.

Le schéma FEC 100 était réalisé par voie veineuse tous les 21 jours aux doses suivantes : 5FU 500 mg/m<sup>2</sup>, Epirubicine 100 mg/m<sup>2</sup> et Cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>.

Le schéma Docetaxel était réalisé tous les 21 jours par voie veineuse à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup>.

Les doses de chimiothérapie étaient calculées en fonction de la surface corporelle selon la formule de Dubois, à partir du poids réel des patientes :

$$\text{Surface corporelle (m}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{Taille (cm)}^{0,725} \times \text{Poids (kg)}^{0,425}$$

Pour toutes les patientes ayant une surface corporelle supérieure à 2 m<sup>2</sup>, celle-ci était plafonnée à 2 m<sup>2</sup>.

Les critères hématologiques qui permettaient la réalisation de la chimiothérapie étaient les suivants : taux de polynucléaires neutrophiles (PNN)  $\geq$  1,5 G/L, taux d'hémoglobine (Hb)  $\geq$  8 g/dL et taux de plaquettes (plq)  $\geq$  100 G/L.

## 2. Thérapies ciblées

Les patientes dont la tumeur sur exprimait HER2 bénéficiaient d'un traitement par Trastuzumab qui était débuté avec le Docetaxel puis poursuivi pendant une année au total. La dose d'induction à la première injection était de 8 mg/kg, puis la dose d'entretien pour les injections suivantes étaient de 6 mg/kg.

## 3. Traitements de supports

Les indications des facteurs de croissance granulocytaire (GCSF) étaient celles des recommandations de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) publiées en 2006 [51], et ce pour toutes les patientes traitées durant ces trois années. Les GCSF étaient indiqués en prophylaxie primaire pour le Docetaxel si les patientes étaient âgées de plus de 65 ans, en mauvais état général, dénutrie, anémiée (Hb<12 g/dL), en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, ou en cas d'antécédents cardio-vasculaires. Ils étaient indiqués en prophylaxie secondaire pour toutes les patientes avec un antécédent de neutropénie fébrile.

Les indications des agents stimulants de l'érythropoïèse (ASE) étaient initialement celles des recommandations de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) publiées en 2007 [52] et des Standards Options Recommandations (SOR) publiées en 2007. Les ASE étaient alors indiqués en cas d'anémie symptomatique avec un

taux d'hémoglobine entre 8 et 10 g/dL, après réalisation d'un bilan martial et vitaminique (vitamines B9 et B12). Ces indications se sont progressivement modifiées après la notification de la FDA (Food and Drug Administration) de mars 2008 et les recommandations de l'ASCO de 2010 [53] qui limitaient l'utilisation des ASE aux patients en cours de chimiothérapie palliative.

Une prémédication par corticoïdes était administrée pour le Docetaxel, à la dose de 50 mg de prednisolone matin et soir de la veille au lendemain de la chimiothérapie, afin de diminuer le risque d'hypersensibilité et de rétention hydro-sodée.

Durant la perfusion de Docetaxel et d'Epirubicine, les patientes portaient un casque réfrigéré afin de diminuer le risque d'alopécie. Et durant la perfusion de Docetaxel, les patientes portaient des moufles réfrigérées afin de diminuer la toxicité unguéale.

### III. Recueil des toxicités objectives

Le recueil des données s'est fait de manière rétrospective.

#### 1. Toxicités hématologiques

Les toxicités hématologiques étaient relevées sur les numérations formules sanguines (NFS) réalisées la veille de la chimiothérapie ou en cas de fièvre, il n'y avait pas de NFS réalisée à titre systématique dans l'intercure. Les toxicités hématologiques (neutropénie, anémie et thrombopénie) ont été gradées selon l'échelle NCI CTCAE v4.0. **(cf. Annexe n°1)**

#### 2. Toxicités cardiaques et thromboemboliques

La toxicité cardiaque était surveillée par échographie cardiaque trans-thoracique ou fraction d'éjection isotopique avant de débiter le FEC 100 puis toutes les deux cures de FEC 100. En cas d'anomalie de la fraction d'éjection isotopique, celle-ci

devait être confirmée sur une échographie cardiaque. Le seuil retenu afin de pouvoir débiter ou poursuivre l'Epirubicine était une fraction d'éjection supérieure 50% et une diminution de moins de 10% par rapport à la valeur initiale.

La toxicité thromboembolique incluait les embolies pulmonaires et les thrombophlébites profondes spontanées ou développées autour d'un cathéter veineux central.

### 3. Dose-intensité

Les données pouvant modifier la dose intensité ont été recueillies, à savoir : les diminutions de dose, les reculs de cure, les modifications de schéma de chimiothérapie et les arrêts de chimiothérapies. Une diminution de la dose intensité était objectivée en calculant le ratio suivant :

Doses totales reçues par drogue (en mg)/Doses totales prévues par drogue (en mg)

### 4. Hospitalisations

Les données concernant les hospitalisations non prévues sur le Centre Henri Becquerel ou dans des établissements extérieurs ont été recueillies.

## IV. Evaluation de la composition corporelle par scanner (cf. Figure n°13)

L'analyse de la composition corporelle a été effectuée sur les scanners du bilan d'extension. Elle a été analysée sur une coupe scannographique centrée sur la 3<sup>ème</sup> vertèbre lombaire (L3) à l'aide d'un logiciel, créé au Centre Henri Becquerel par Romain Modzelewski. Ce logiciel repose sur le même concept que le logiciel Slice-O-Matic® (Tomovision, Montreal) utilisé dans plusieurs études afin de déterminer la masse maigre et la masse grasse [47, 49, 50]. Il permet un contourage automatique

des muscles (psoas, para-vertébraux, grands dorsaux, carrés des lombes, grands droits, obliques et transverses) et de la graisse (sous-cutanée et péri-viscérale) en fonction des unités Hounsfield spécifiques à chaque tissu : -29 à +150 UI pour les muscles, -190 à -30 UI pour la graisse sous-cutanée, et -150 à -50 UI pour la graisse viscérale [47]. Ce contourage automatique pouvait être modifié manuellement avant de calculer la surface de chaque tissu (en cm<sup>2</sup>) sur la coupe L3.

Vingt cinq patientes ont bénéficié de deux contourages indépendants de la graisse (sous-cutanée et viscérale), effectués par le même lecteur (Sophie Gouérant), afin de s'assurer de la reproductibilité du contourage.

Figure n°13 : Contourage sur une coupe de scanner passant par L3



Patiente obèse

Patiente non obèse

a-d : graisse sous cutanée  
b-e : graisse viscérale  
c-f : muscles

A partir des surfaces musculaire et grasseuse sur la coupe passant par L3, le calcul de la masse totale sans graisse (ou FFM : Fat Free Mass), appelée dans cette étude masse maigre, et le calcul de la masse grasseuse totale (ou FM : Fat Mass), appelée dans cette étude masse grasse, ont été réalisés grâce aux formules suivantes [47]:

$$\text{FFM (en kg)} = 0,30 \times [\text{surface musculaire sur L3 (cm}^2\text{)}] + 6,06$$

$$\text{FM (en kg)} = 0,042 \times [\text{surface grasseuse sur L3 (cm}^2\text{)}] + 11,2$$

## V. Suivi

La durée de suivi a été calculée entre la date du diagnostic et la date de la dernière consultation de suivi au Centre Henri Becquerel.

## VI. Analyse statistique

Le tirage au sort de la population non obèse a été réalisé à l'aide du logiciel R selon un modèle de tirage au sort sans remise. Les comparaisons entre les différents groupes de patientes ont été réalisées selon le test du Chi-2, le test T ou le test de Mann Whitney. L'analyse multivariée des facteurs prédictifs a été réalisée selon un modèle de régression multiple avec la méthode Backward. La comparaison entre les deux mesures de la masse grasse a été réalisée selon le coefficient de corrélation de Pearson. Le logiciel utilisé pour ces différentes statistiques était le logiciel MedCalc® version 12.2.1.

# **PARTIE III : RESULTATS**

## I. Description de la population et des modalités de la chimiothérapie reçue

### 1. Population totale

Au total, 100 patientes obèses et 369 patientes non obèses ont été traitées entre 2008 et 2010 par une chimiothérapie séquentielle (par FEC 100 puis Docetaxel) adjuvante ou néoadjuvante pour un cancer du sein localisé. Les patientes obèses représentent donc 21% de la totalité de la population traitée selon ces modalités durant ces trois années au centre Henri Becquerel.

### 2. Population étudiée (cf. Tableau n°5)

Les différentes comparaisons qui suivent se font entre la population des 100 patientes obèses et la population des 100 patientes non obèses tirées au sort parmi les 369 patientes non obèses.

#### ➤ Caractéristiques cliniques

Les deux populations sont comparables, mise à part pour les quatre critères suivants :

- Le poids puisque le poids médian est de 90 kg pour la population obèse et de 63 kg pour la population non obèse,  $p < 0,0001$ .
- L'IMC puisque l'IMC médian est de 33 pour la population obèse et de 23 pour la population non obèse,  $p < 0,0001$ . Parmi les patientes obèses, on distingue : 57% d'obésité modérée ( $30 \leq \text{IMC} < 35$ ), 35% d'obésité sévère ( $35 \leq \text{IMC} < 40$ ), et 8% d'obésité morbide ( $\text{IMC} \geq 40$ ).
- La surface corporelle puisque la surface corporelle médiane est de 1,94 pour la population obèse et de 1,67 pour la population non obèse,  $p < 0,0001$ . Dans la

population obèse, 52% des patientes ont une SC  $\geq 2$  m<sup>2</sup>, alors qu'elles sont 1% dans la population non obèse.

- Le nombre de comorbidités puisque le nombre médian de comorbidités est de 1 pour la population obèse et de 0 pour la population non obèse,  $p < 0,0001$ . Les comorbidités colligées étaient : l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, les antécédents cardiaques, les antécédents pulmonaires et les antécédents thromboemboliques.

Il n'y a par contre pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'âge moyen : 52,8 ans chez les patientes obèses vs 52,0 ans chez les patientes non obèses et concernant le suivi médian : 32,1 mois chez les patientes obèses vs 28,9 mois chez les patientes non obèses.

#### ➤ Caractéristiques tumorales

Les deux populations diffèrent sur deux critères :

- Le grade : les patientes obèses présentent plus fréquemment des tumeurs de grade II (64 vs 48%,  $p=0,02$ ) et les patientes non obèses présentent plus fréquemment des tumeurs de grade III (48 vs 30%,  $p=0,02$ ).
- Le stade T (correspondant à la taille tumorale) : la population obèse présente dix fois plus souvent des cancers du sein inflammatoires (stade T4d) (10 vs 1%,  $p=0,02$ ).

Les autres critères tumoraux ne sont pas significativement différents entre les deux populations. Il existe chez les patientes obèses 91% de carcinome canalaire invasif (CCI) et 9% de carcinome lobulaire invasif lobulaire (CLI), alors que chez les patientes non obèses, il y a 92% de CCI et 8% de CLI. L'envahissement ganglionnaire axillaire est présent chez 81% des patientes obèses et 78% des patientes non obèses. Les caractéristiques immuno-histo-chimiques des tumeurs des patientes obèses sont

les suivantes : 72% de tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux (RH+), 29% de tumeurs surexprimant HER2 (HER2+) et 20% de tumeurs triple négatives (RO-, RP- et HER2-), alors que chez les patientes non obèses, elles sont ainsi : 63% de tumeurs RH+, 30% de tumeurs HER2+ et 19% de tumeurs triple négatives.

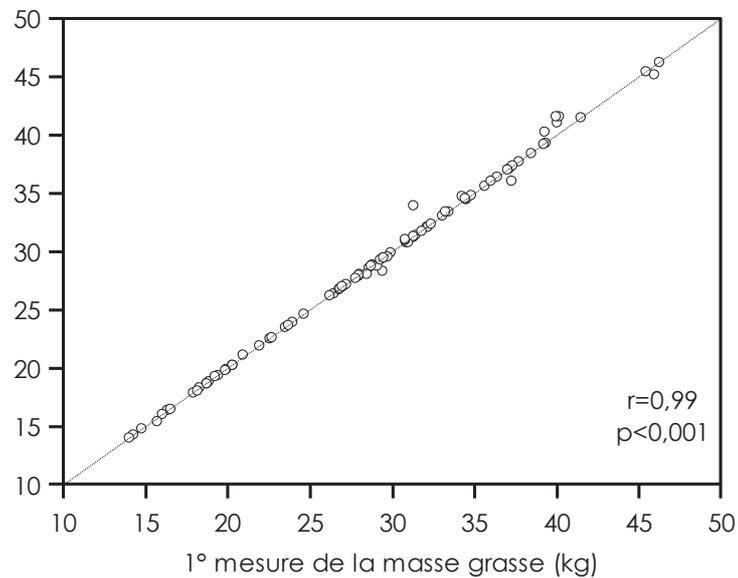
➤ Caractéristiques scannographiques

89 patientes ont bénéficié d'un scanner préthérapeutique dont 50 patientes obèses et 39 patientes non obèses. En effet selon le référentiel en vigueur au Centre Henri Becquerel, le bilan d'extension par scanner thoraco-abdomino-pelvien a remplacé le bilan d'extension par échographie abdominale et radiographie pulmonaire à partir de 2009.

Ces deux populations se différencient d'une part par la masse maigre qui est plus importante chez les patientes obèses : 44,3 vs 39,8 kg,  $p < 0,0001$ , et d'autre part par la masse grasse qui est également plus importante chez les patientes obèses : 34,2 vs 22,1 kg,  $p < 0,0001$ .

Deux contourages indépendants de la masse grasse ont été réalisés pour 25 patients, afin de s'assurer de la reproductibilité du calcul de la masse grasse par scanner. On retrouve un coefficient de corrélation entre les deux mesures évalué à 0,99 (**cf. Figure n°14**).

Figure n°14: Courbe de corrélation entre deux mesures indépendantes de la masse grasse par scanner



➤ Caractéristiques biologiques

Il n'y a pas de différence significative entre la population obèse et la population non obèse concernant le taux initial d'albumine, la clairance initiale de la créatinine et les perturbations initiales du bilan hépatique (définies comme au moins une des valeurs anormales parmi : ASAT>45 UI, ALAT>41 UI, GGT>71 UI, PAL>129 UI). Ainsi : 1,1 % des patientes obèses ont un taux d'albumine inférieur à 35 g/L contre 0% des patientes non obèses, 7,4% des patientes obèses ont une clairance de la créatine inférieure à 60mL/min contre 4,1% des patientes non obèses, et 13,3% des patientes obèses présentent une altération du bilan hépatique contre 7,4% des patientes non obèses.

Tableau n°5 : Caractéristiques de la population totale

	Patientes Obèses (n=100)		Patientes non obèses (n=100)		P
<b>Caractéristiques cliniques (n=200)</b>					
Age moyen (années)	52,8	IC [51,0-54,6]	52,0	IC [50,1-54,0]	p = 0,58
Poids médian (kg)	90,0	IC [85,0-93,0]	63,0	IC [60,7-65,0]	<b>p &lt; 0,0001</b>
IMC médian (kg/m <sup>2</sup> )	33,1	IC [32,1-34,7]	23,4	IC [22,8-24,5]	<b>p &lt; 0,0001</b>
SC moyenne (m <sup>2</sup> )	1,94	IC [1,91-1,98]	1,67	IC [1,65-1,70]	<b>p &lt; 0,0001</b>
Comorbidités (médiane)	1	IC [0-1]	0	IC [0-0]	<b>p &lt; 0,0001</b>
Suivi médian (mois)	32,1	IC [27,4-35,3]	28,9	IC [27,0-33,4]	p = 0,65
<b>Caractéristiques tumorales (n=200)</b>					
Type histologique	CCI	91%	92%		p = 1
	CLI	9%	8%		
Grade	I	4%	3%		<b>p = 0,02</b>
	II	64%	48%		
	III	30%	48%		
Stade T	1	41%	32%		<b>p = 0,02</b>
	2	34%	45%		
	3	12%	18%		
	4	3%	2%		
	4d	10%	1%		
Stade N	N -	19%	21%		p = 0,83
	N +	81%	78%		
RH	RH -	28%	37%		p = 0,23
	RH +	72%	63%		
HER 2	HER2 -	71%	70%		p = 1
	HER 2 +	29%	30%		
TRIPLE NEGATIF		20%	19%		p = 1
<b>Caractéristiques scannographiques (n=89)</b>					
Masse maigre médiane (kg)	44,3	IC [42,4-46,3]	39,8	IC [38,4-41,2]	<b>p &lt; 0,0001</b>
Masse grasse moyenne (kg)	34,2	IC [32,8-35,7]	22,1	IC [20,5-23,8]	<b>p &lt; 0,0001</b>
<b>Caractéristiques biologiques</b>					
Albumine < 35 g/L		1,1%	0		p = 0,49
CL créatinine < 60 mL/min		7,4%	4,1%		p = 0,37
Bilan hépatique perturbé		13,3%	7,4%		p = 0,23

### 3. Modalités de la chimiothérapie reçue (cf. **Tableau n°6**)

On retrouve une différence à la limite de la significativité entre les deux groupes concernant la proportion de chimiothérapies néoadjuvantes. En effet, dans le groupe des patientes obèses, on retrouve 75% de chimiothérapie adjuvante et 25% de chimiothérapie néoadjuvante, alors que dans le groupe des patientes non obèses on retrouve 86% de chimiothérapie adjuvante et 14% de chimiothérapies néoadjuvantes ( $p=0,07$ ).

Le délai médian entre la chirurgie et la première cure de chimiothérapie adjuvante n'est pas significativement différent entre les deux groupes : 33 jours pour les patientes obèses et 40 jours pour les patientes non obèses. Le nombre médian de cures est de 6, il est similaire entre les deux groupes.

Les doses totales de chimiothérapie reçues par les patientes obèses sont significativement plus élevées que celles reçues par les patientes non obèses. Pour l'Epirubicine : 600 mg pour les patientes obèses vs 507 mg pour les patientes non obèses ( $p<0,0001$ ) et pour le Docetaxel : 580 mg pour les patientes obèses vs 498 mg pour les patientes non obèses ( $p<0,0001$ ).

Il n'y a pas eu de modification de dose empirique d'emblée chez les patientes obèses. Elles recevaient des doses pleines de chimiothérapie, qui étaient calculées en fonction de la surface corporelle mais celle-ci était limitée à 2 m<sup>2</sup>.

Concernant le Trastuzumab, 26% des patientes obèses et 30% des patientes non obèses ont reçu ce traitement ( $p=0,64$ ).

Tableau n°6 : Modalités de chimiothérapie

		Patientes obèses (n=100)		Patientes non obèses (n=100)		p
Chimiothérapie adjuvante		75%		86%		p=0,07
Chimiothérapie néoadjuvante		25%		14%		
Nombre médian de cures		6	IC [6-6]	6	IC [6-6]	p = 0,38
Durée médiane (jours)		104	IC [104-105]	104	IC [103-105]	p = 0,92
Délai médian chirurgie-chimiothérapie (jours)		33	IC [38-45]	40	IC [38-42]	p = 0,94
Dose totale médiane (mg)	Epirubicine	600	IC [591-600]	507	IC [492-519]	<b>p &lt; 0,0001</b>
	Docetaxel	580	IC [555-600]	498	IC [485-510]	<b>p &lt; 0,0001</b>
Trastuzumab		26%		30%		p = 0,64

## II. Toxicités objectives de la chimiothérapie

### 1. Toxicités objectives du FEC 100 (cf. Tableau n°7)

La neutropénie de grade III-IV est la seule toxicité objective significativement différente du FEC 100 entre les patientes obèses et les patientes non obèses, elle est plus fréquente chez les patientes non obèses : 25 vs 10% (p=0,009). Par contre, il n'y a pas de différence entre les deux groupes pour le taux de neutropénies fébriles : 5% chez les patientes obèses vs 10% chez les patientes non obèses (p=0,28). En ce qui concerne les autres toxicités hématologiques, il n'y a eu qu'un seul cas de thrombopénie de grade III-IV (chez une patiente non obèse) et aucun cas d'anémie de grade III-IV.

Les autres toxicités sont semblables entre les deux groupes. Il y a eu 2 évènements thromboemboliques chez les patientes obèses, et 1 seul chez les patientes non obèses (p=1), 8 hospitalisations chez les patientes obèses et 10 chez les patientes non obèses (p=0,8), 12 reculs de cures chez les patientes obèses et 17 chez les patientes non obèses (p=0,42).

Durant le FEC 100, il n'y a eu qu'une seule diminution de doses (à 25%), aucun arrêt et aucune modification de chimiothérapie. Il n'y a eu de ce fait qu'une seule patiente (qui était obèse) avec un ratio (Doses totales d'Epirubicine reçues/Doses totales d'Epirubicine prévues) inférieur à 1.

Trois patientes obèses ont présenté une insuffisance cardiaque (fraction d'éjection inférieure à 50%), dont une à distance de la chimiothérapie (elle n'avait pas reçu de Trastuzumab) qui présentait des signes cliniques, et deux au décours du traitement par Trastuzumab sans signe clinique. Aucune toxicité cardiaque n'a été retrouvée dans la population non obèse.

Il n'y a eu aucun décès toxique durant les cures de FEC 100.

Tableau n°7 : Toxicités du FEC 100

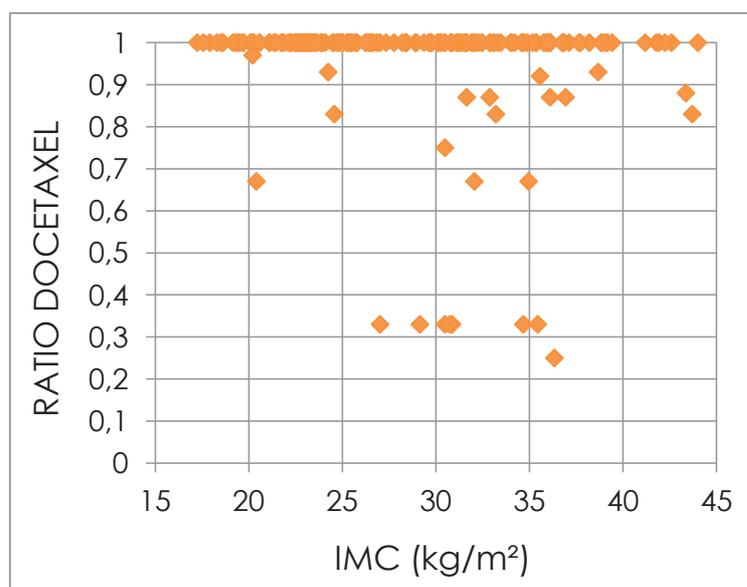
	Patientes obèses (n=100)	Patientes non obèses (n=100)	p
<b>Toxicités hématologiques</b>			
Neutropénie grade III-IV	10	25	<b>p = 0,009</b>
Neutropénie fébrile	5	10	p = 0,28
Anémie grade III-IV	0	0	p = 1
Thrombopénie grade III-IV	0	1	p = 1
<b>Evènements thromboemboliques</b>			
Nombre	2	1	p = 1
<b>Toxicité cardiaque</b>			
Nombre	3	0	p = 0,25
<b>Hospitalisations</b>			
Nombre de patientes hospitalisées	8	8	p = 1
Nombre d'hospitalisations	8	10	p = 0,80
<b>Décès toxiques</b>			
Nombre de patientes	0	0	p = 1
<b>Recul de cures</b>			
Nombre de patientes reculées	11	14	p = 0,67
Nombre de reculs	12	17	p = 0,42
<b>Diminution de doses</b>			
Nombre de patientes	1	0	p = 1
<b>Modification de traitement</b>			
Nombre de patientes	0	0	p = 1
<b>Arrêt de traitement</b>			
Nombre de patientes	0	0	p = 1
<b>Ratio de doses</b>			
Ratio dose Epirubicine reçue/prévue < 1	1	0	p = 1

## 2. Toxicités objectives du Docetaxel (cf. Tableau n°8)

Le seul reflet d'une toxicité accrue du Docetaxel chez les patientes obèses est la présence d'un taux de patientes avec un ratio (Doses totales de Docetaxel reçues/Doses totales de Docetaxel prévues) inférieur à 1 significativement supérieur chez les patientes obèses : 18 vs 6% (p=0,02). La valeur du ratio de Docetaxel en fonction de l'IMC est illustrée dans la **Figure n°15**. Chez les patientes obèses, la

diminution du ratio du Docetaxel est le reflet de 10 diminutions de doses, 5 modifications de chimiothérapie (reprise du FEC 100 à chaque fois) et de 3 arrêts de chimiothérapies pour toxicité. Chez les patientes non obèses, il a été constaté 3 diminutions de doses, 2 modifications de chimiothérapie (reprise du FEC 100 à chaque fois) et de 1 arrêt de chimiothérapie pour toxicité. La diminution des doses de Docetaxel en cours de chimiothérapie chez les patientes obèses apparaît plus importante que chez les patientes non obèses puisque la diminution médiane des doses est de 22% chez les patientes obèses, alors qu'elle est de 15% chez les patientes non obèses, sans que cette différence soit significative ( $p=0,17$ ).

Figure n°15.: Ratio de Docetaxel en fonction de l'IMC



Les toxicités objectives (hématologiques, thromboemboliques, hospitalisations) colligées dans cette étude ne permettent pas d'expliquer cette différence de ratio. En effet, on retrouve un taux comparable de neutropénie de grade III-IV (11% chez les patientes obèses vs 20% chez les patientes non obèses,  $p=0,12$ ), de neutropénie

fébrile (9% chez les patientes obèses vs 17% chez les patientes non obèses,  $p=0,14$ ), aucune anémie ou thrombopénie de grade III-IV, un taux comparable d'évènements thromboemboliques (2% chez les patientes obèses vs 1% chez les patientes non obèses,  $p=1$ ) et un nombre comparable d'hospitalisations (14% chez les patientes obèses vs 22% chez les patientes non obèses,  $p=0,20$ ).

Mais si on s'intéresse aux causes de diminution du ratio (Doses totales de Docetaxel reçues/Doses totales de Docetaxel prévues), on retrouve une prédominance de toxicités cutanéomuqueuses (**cf. Tableau n°9**). En effet, chez les patientes obèses, on retrouve 10 cas de toxicités cutanées dont 4 cas avec une toxicité muqueuse associée, 3 cas d'arthromyalgies, 2 cas de rectocolites, 1 cas de neutropénie fébrile malgré un traitement par GCSF, 1 problème infectieux et 1 perte de poids amenant à diminuer les doses, modifier ou arrêter la chimiothérapie. Et chez les patientes non obèses, on retrouve 5 cas de toxicités cutanées dont 1 cas avec une toxicité muqueuse associée et 1 cas de problème infectieux amenant à diminuer les doses, modifier ou arrêter la chimiothérapie.

Ces toxicités ont nécessité une hospitalisation chez 6 des 18 patientes obèses et chez 2 des 6 patientes non obèses.

Ces toxicités sont apparues majoritairement dès le 1<sup>er</sup> cycle de Docetaxel. Ainsi chez les patientes obèses elles sont apparues au cycle n°1 pour 14 patientes et au cycle n°2 chez 4 patientes, et chez les patientes non obèses, elles sont apparues au cycle n°1 chez 4 patientes et au cycle n°2 chez 2 patientes.

Parmi les 24 patientes qui avaient un ratio de Docetaxel inférieur à 1, deux d'entre elles avaient reçu 4 cures de FEC 100 au préalable et non 3 cures (patientes avec un schéma néoadjuvant 4 FEC 100/4 Docetaxel), ce qui représente un tiers des patientes ayant reçu ce type de schéma néoadjuvant.

Parmi les 24 patientes qui avaient un ratio de Docetaxel inférieur à 1, on retrouve la seule patiente dénutrie de cette étude et cinq patientes avec un bilan hépatique perturbé. Ces six anomalies biologiques sont retrouvées chez des patientes obèses.

Il n'y a pas eu de décès toxiques au cours des cures de Docetaxel.

Tableau n°8 : Toxicités du Docetaxel

	Patientes obèses (n=100)		Patientes non obèses (n=100)		p
<b>Toxicités hématologiques</b>					
Neutropénie grade III-IV	11		20		p = 0,12
Neutropénie fébrile	9		17		p = 0,14
Anémie grade III-IV	0		0		p = 1
Thrombopénie grade III-IV	0		0		p = 1
<b>Evènements thromboemboliques</b>					
Nombre	2		1		p = 1
<b>Hospitalisations</b>					
Nombre de patientes hospitalisées	12		19		p = 0,24
Nombre d'hospitalisations	14		22		p = 0,20
<b>Décès toxiques</b>					
Nombre de patientes	0		0		p = 1
<b>Recul de cures</b>					
Nombre de patientes reculées	4		2		p = 0,68
Nombre de reculs	4		2		p = 0,68
<b>Diminution de doses</b>					
Nombre de patientes	10		3		p = 0,09
Médiane de diminution	22%	IC [18-25]	15%	IC [-7-37]	p = 0,17
<b>Modification de traitement</b>					
Nombre de patientes	5		2		p = 0,44
<b>Arrêt de traitement</b>					
Nombre de patientes	3		1		p = 0,61
<b>Ratio de doses</b>					
Ratio dose Docetaxel reçue/prévue < 1	18		6		<b>p = 0,02</b>

Tableau n°9 : Toxicités responsables d'une diminution du ratio de Docetaxel

	Patientes obèses et RATIO < 1 (n=18)	Patientes non obèses et RATIO < 1 (n=6)
<b>Toxicité cutanéomuqueuse</b>	55,6%	83,3%
<b>Arthromyalgies</b>	16,7%	0%
<b>Recto-colite</b>	11,1%	0%
<b>Neutropénie fébrile malgré le G-CSF</b>	5,6%	0%
<b>Problème infectieux</b>	5,6%	16,7%
<b>Perte de poids</b>	5,6%	0%

### III. Facteurs prédictifs de la toxicité et de la dose intensité du Docetaxel

Nous avons pris le ratio (Dose totale de Docetaxel reçue/Dose totale de Docetaxel prévue) comme marqueur de toxicité et de dose-intensité. Les différents facteurs prédictifs étudiés sont comparés entre le groupe de patientes ayant un ratio inférieur à 1 (celles ayant présenté des toxicités limitantes et une dose-intensité moindre) et le groupe de patientes ayant un ratio égal à 1.

#### 1. Facteurs prédictifs dans la population totale (n=200) (cf. Tableau n°10)

En analyse univariée, il existe quatre facteurs prédictifs du ratio de Docetaxel inférieur à 1:

- L'âge est significativement supérieur chez les patientes ayant un ratio inférieur à 1 : 57,0 vs 51,8 ans, p=0,01.
- L'IMC est significativement supérieur chez les patientes ayant un ratio inférieur à 1 : 32,5 vs 28,4 kg/m<sup>2</sup>, p=0,005.
- La surface corporelle est significativement supérieure chez les patientes ayant un ratio inférieur à 1 : 1,84 vs 1,79 m<sup>2</sup>, p=0,05.

- Le poids est significativement supérieur chez les patientes ayant un ratio inférieur à 1 : 80,0 vs 74,5 kg, p=0,02.

Le nombre de comorbidités, l'altération du bilan hépatique et l'administration de Trastuzumab en concomitant du Docetaxel n'apparaissent pas comme des facteurs prédictifs en analyse univariée.

En analyse multivariée, il n'y a que deux de ces facteurs qui restent prédictifs d'un ratio de Docetaxel inférieur à 1, il s'agit de l'âge (p=0,02) et de l'IMC (p=0,02).

Tableau n°10: Analyse univariée des facteurs prédictifs du ratio de Docetaxel dans la population totale (n=200)

	RATIO Docetaxel < 1 (n=24)		RATIO Docetaxel = 1 (n=176)		p
<b>Age moyen (années)</b>	57,0	IC [53,2-60,8]	51,8	IC [50,4-53,1]	<b>p = 0,01</b>
<b>IMC médian (kg/m<sup>2</sup>)</b>	32,5	IC [30,5-35,5]	28,4	IC [26,4-30,1]	<b>p = 0,005</b>
<b>SC médiane (m<sup>2</sup>)</b>	1,84	IC [1,78-1,99]	1,79	IC [1,74-1,80]	<b>p = 0,05</b>
<b>Poids médian (kg)</b>	80,0	IC [78,0-93,3]	74,5	IC [69,5-78,0]	<b>p = 0,02</b>
<b>Nombre médian de comorbidités</b>	0,5	IC [0-1]	0,0	IC [0-0]	p = 0,11
<b>Bilan hépatique perturbé</b>	20,8%		8,0%		p = 0,10
<b>Trastuzumab/ Docetaxel concomitant</b>	33,3%		26,7%		p = 0,66

## 2. Facteurs prédictifs de la population avec un scanner (n=89) (cf. Tableau n°11)

Chez les patientes qui ont eu un scanner (50 obèses et 39 non obèses), il existe en analyse univariée quatre facteurs prédictifs du ratio de Docetaxel inférieur à 1:

- La masse grasse est significativement supérieure chez les patientes ayant un ratio inférieur à 1 : 35,64 vs 28,07 kg,  $p=0,004$  (cf. Figure n°16).
- L'IMC est significativement supérieur chez les patientes ayant un ratio inférieur à 1 : 33,9 vs 28,9 kg,  $p=0,02$ .
- La surface corporelle est significativement supérieure chez les patientes ayant un ratio inférieur à 1 : 1,94 vs 1,80 m<sup>2</sup>,  $p=0,03$ .
- Le poids est significativement supérieur chez les patientes ayant un ratio inférieur à 1 : 89,6 vs 76,1,  $p=0,02$ .

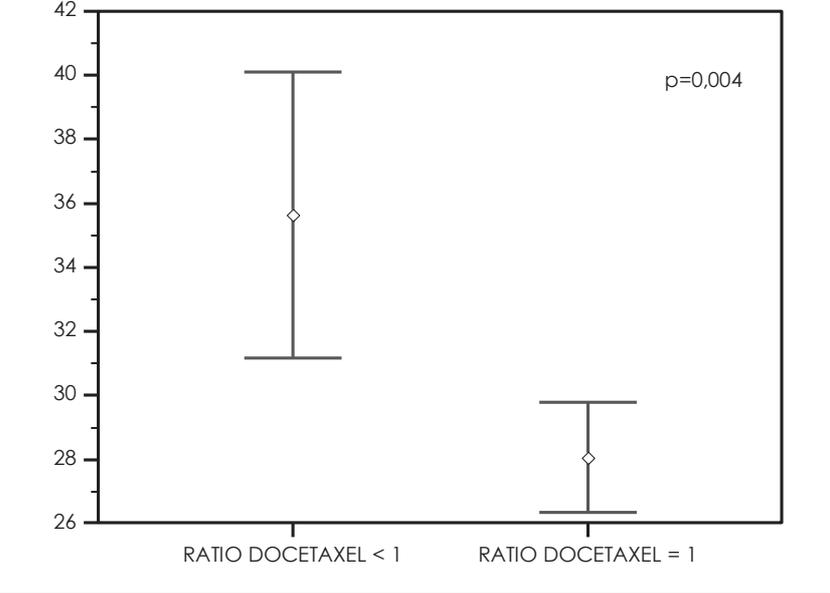
La masse maigre, l'âge, le nombre de comorbidités, l'altération du bilan hépatique et l'administration de Trastuzumab en concomitant du Docetaxel n'apparaissent pas comme étant des facteurs prédictifs dans cette population.

En réalisant une première analyse multivariée sans inclure la masse grasse, on retrouve comme facteurs prédictifs d'un ratio de Docetaxel inférieur à 1 : l'IMC ( $p=0,01$ ) et l'administration de Trastuzumab en concomitant du Docetaxel ( $p=0,04$ ). Par contre, en réalisant une seconde analyse multivariée qui inclus cette fois ci la masse grasse, l'IMC n'est plus prédictif, mais on retrouve comme facteurs prédictifs d'un ratio de Docetaxel inférieur à 1: la masse grasse ( $p=0,003$ ) et l'administration de Trastuzumab en concomitant du Docetaxel ( $p=0,04$ ).

Tableau n°11: Analyse univariée des facteurs prédictifs du ratio de Docetaxel dans la population avec un scanner (n=89)

	RATIO Docetaxel < 1 (n=10)		RATIO Docetaxel = 1 (n=79)		p
<b>Masse maigre médiane (kg)</b>	42,62	IC [39,4-47,0]	41,67	IC [40,0-42,6]	p = 0,38
<b>Masse grasse moyenne (kg)</b>	35,64	IC [31,2-40,1]	28,07	IC [26,3-29,8]	<b><u>p = 0,004</u></b>
<b>Age moyen (années)</b>	57,9	IC [50,9-64,9]	52,2	IC [50,1-54,3]	p = 0,07
<b>IMC moyen (kg/m<sup>2</sup>)</b>	33,9	IC [30,6-37,2]	28,9	IC [27,5-30,3]	<b><u>p = 0,02</u></b>
<b>SC moyenne (m<sup>2</sup>)</b>	1,94	IC [1,83-2,05]	1,80	IC [1,75-1,84]	<b><u>p = 0,03</u></b>
<b>Poids moyen (kg)</b>	89,6	IC [80,1-99,1]	76,1	IC [72,4-79,8]	<b><u>p = 0,02</u></b>
<b>Nombre médian de comorbidités</b>	1		0		p = 0,10
<b>Bilan hépatique perturbé</b>	30,0%		12,7%		p = 0,32
<b>Trastuzumab/ Docetaxel concomitant</b>	50,0%		20,3%		p = 0,09

Figure n°16: Ratio de Docetaxel en fonction de la masse grasse



(Les barres horizontales correspondent à l'intervalle de confiance de la masse grasse et les losanges correspondent aux moyennes de la masse grasse)

## **PARTIE IV : DISCUSSION**

### **Concernant les caractéristiques de la population**

La proportion de patientes obèses traitées pour un cancer du sein localisé dans cette étude est de 21%, ce qui est un peu plus important que les taux publiés dans la littérature. En effet, on retrouve des taux allant de 8 à 18% en fonction des études [27-30], plusieurs hypothèses peuvent être données pour expliquer ces taux inférieurs. Tout d'abord, il s'agit d'études plus anciennes, puisqu'elles ont été publiées entre 1996 et 2007, or l'obésité augmente rapidement depuis les vingt dernières années. De plus, deux de ces études sont des études effectuées sur des données d'essais randomisés, or les patientes incluses sont sélectionnées, le nombre de patientes obèses incluses peut donc être moindre du fait des comorbidités impliquées par l'obésité.

Nous retrouvons un taux de cancers du sein inflammatoires supérieur dans la population obèse (10 vs 1%), ce qui illustre les données déjà publiées de Dawood [54] et Chang [55]. Dawood, et al. ont montré dans une étude regroupant 602 patientes, dont 204 patientes obèses, suivies pour un cancer du sein localement avancé, que les cancers du sein inflammatoires étaient plus fréquents chez les patientes obèses (IMC  $\geq 30$ ) que chez les patientes normopondérales (IMC  $< 25$ ) : 24,5 vs 13,5% ( $p=0,01$ ). Chang, et al. ont également montré dans une étude cas-témoin de 211 patientes suivies pour un cancer du sein que le cancer du sein inflammatoire était plus fréquent chez les patientes obèses (IMC  $> 26,65$ ) : OR=2,45, IC [1,05-2,73].

Les caractéristiques histologiques sont celles retrouvées classiquement dans les études, que ce soit pour le type tumoral (CCI vs CLI) ou les caractéristiques immuno-histo-chimiques (statut hormonal et HER2).

## **Concernant la toxicité de la chimiothérapie chez les patientes obèses**

Afin de s'affranchir des biais d'interprétation qui peuvent exister dans les études rétrospectives, nous nous sommes attachés à recueillir les toxicités objectives (toxicités hématologiques et cardiaques) et les conséquences objectives de la toxicité de la chimiothérapie (hospitalisations, recul de cures, diminution des doses...). Toutes les toxicités ne sont donc pas répertoriées, mais certaines sont pourtant bien connues et ont parfois un retentissement sur la qualité de vie (asthénie, toxicité unguéale, neuropathie...). Cependant, pour les patientes dont la toxicité liée à la chimiothérapie a été à l'origine d'une diminution de la dose intensité, nous nous sommes attachés à relever l'ensemble des toxicités en cause.

### Toxicités du FEC 100

Dans cette étude, la seule différence significative entre la population obèse et la population non obèse est le taux de neutropénies de grade III-IV qui est plus fréquent dans la population non obèse : 25% vs 10% ( $p=0,009$ ), sans que le taux de neutropénies fébriles ne diffère entre ces deux groupes. Les toxicités hématologiques retrouvées ici peuvent être sous-estimées car il n'y avait pas de NFS réalisée à titre systématique dans l'intercure, ce qui peut représenter un biais dans cette étude. Ces données sont concordantes avec l'étude de Jenkins [27] qui comportait 662 patientes dont 118 patientes obèses, et qui montrait une intensité de doses d'un schéma de type FEC 60 (où seules les diminutions de doses secondaires à une hémato toxicité étaient incluses) plus importante chez les patientes obèses (dont la définition était un  $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ ) : 95,8% vs 94,1%,  $p=0,03$ , malgré un taux de neutropénies fébriles plus importantes chez les patientes obèses (11 vs 6%,  $p=0,02$ ). On retrouve également ces mêmes résultats dans l'étude de Rosner [28] qui comportait 1572 patientes dont 809 patientes obèses, traitées par CAF et qui ne

retrouvait pas de différence en termes de toxicités hématologiques entre la population obèse et la population non obèse.

Les toxicités cardiaques interviennent dans cette étude chez 1,5% des patientes, ce qui est comparable aux données publiées où elles sont retrouvées dans 0,4 à 1,7% des cas. Dans cette étude, les trois cas d'insuffisance cardiaque interviennent tous chez des patientes obèses. Ces résultats sont cohérents avec les données de l'étude rétrospective de Fumoleau [56], portant sur 2550 patientes incluses dans des essais randomisés évaluant la chimiothérapie adjuvante, qui montrait que l'IMC était un facteur prédictif de cardiotoxicité liée aux anthracyclines (Epirubicine) : 1,8% chez les patientes obèses vs 0,9% chez les patientes non obèses ( $p=0,03$ ).

La présence d'une seule patiente avec un ratio (Doses totales d'Epirubicine reçues/Doses totales d'Epirubicine prévues) inférieur à 1, dans la population obèse, montre que la tolérance du FEC chez les patientes obèses permet de conserver la dose-intensité de ce protocole. Ces constatations sont concordantes avec les études de Jenkins [27] et Rosner [28] qui ont amené aux recommandations de l'ASCO de 2012 [57]. Le panel d'experts recommande l'utilisation de doses pleines de chimiothérapie et du poids réel pour calculer les doses de chimiothérapie chez les obèses (comme chez les patientes non obèses) car il n'y a pas de preuves d'augmentation de la toxicité à court et à long terme dans cette population [57].

#### Toxicités du Docetaxel

Même en limitant la surface corporelle à 2 m<sup>2</sup>, cette étude montre une diminution de la dose intensité du Docetaxel pour toxicité en cours de traitement, chez les patientes obèses. En effet, le nombre de patientes obèses avec un ratio (Doses totales de Docetaxel reçues/Doses totales de Docetaxel prévues) inférieur à

1 est de 18 (soit 18%) alors qu'il est de 6 (soit 6%) chez les patientes non obèses ( $p=0,02$ ).

La diminution de la dose intensité peut avoir un effet délétère sur le devenir des patients. En effet, les experts de l'ASCO ont insisté sur le fait que les diminutions de doses des chimiothérapies chez les patientes obèses traitées pour un cancer du sein diminuaient leur efficacité et augmentait le risque de rechute et de mortalité par cancer du sein. Rosner [28] a montré dans une étude rétrospective de patientes traitées par une chimiothérapie de type CAF pour un cancer du sein localisé ( $n=1572$ ), que les patientes obèses ( $n=809$ ) qui n'avaient pas de réduction de dose avaient une meilleure survie sans rechute ( $HR=0,73$ , IC [0,53-1,00]). De plus, Colleoni [29] a montré dans une étude rétrospective de patientes traitées par une chimiothérapie de type CMF ( $n=2140$ ) que les patientes obèses ( $n=249$ ) qui n'avaient pas de réduction de doses avaient une meilleure survie globale ( $HR=0,50$ , IC [0,28-0,88],  $p=0,02$ ). Il est donc important d'essayer d'optimiser la tolérance des chimiothérapies chez les patientes obèses afin d'essayer de garder une dose intensité maximale.

Dans cette étude, la diminution de la dose intensité du Docetaxel chez les patientes obèses ne s'explique pas par la toxicité hématologique, mais celle-ci a pu être sous estimée du fait de l'absence de NFS réalisée durant l'intercure. Il existe tout de même une diminution du ratio due à une neutropénie fébrile malgré un traitement par GCSF, mais ce cas reste isolé. Si on s'intéresse aux causes de diminution du ratio de Docetaxel, les toxicités les plus fréquemment rencontrées chez les patientes obèses sont les toxicités cutanéomuqueuses, les arthromyalgies et les rectocolites. Ces toxicités ont amené à l'hospitalisation d'un tiers des patientes (6 patientes obèses et 2 patientes non obèses). Ces données devront être confirmées dans une étude prospective où toutes les toxicités, mêmes non objectives, seront recueillies et gradées.

A notre connaissance, il n'y a pas d'étude publiée portant sur la tolérance du Docetaxel chez les patientes obèses. Par contre, un poster a été présenté par le Docteur D. Parent du Centre Jean Godinot de Reims au San Antonio Breast Cancer de 2011. Il s'agissait d'une étude rétrospective portant sur la toxicité du Docetaxel à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> chez 49 patientes traitées en adjuvant pour un cancer du sein. Il retrouvait une différence de toxicités de grade III-IV chez les patientes obèses : 61,1 vs 22,6%, p=0,013, et en particulier pour les toxicités muqueuses : 22,2 vs 0%, p=0,014.

### **Hypothèses pouvant expliquer la diminution de la dose intensité chez les obèses**

La première hypothèse pouvant expliquer une toxicité accrue du Docetaxel pourrait être un « surdosage » dans la population obèse. En effet, les toxicités constatées dans la population obèse, et notamment les toxicités cutanées comme le syndrome main-pied, sont dose-dépendantes. Ceci a bien été montré pour le 5FU, la Capécitabine et la Doxorubicine pégylée [58], mais peu de données sont disponibles pour le Docetaxel.

Un surdosage en Docetaxel chez les patientes obèses pourrait être expliqué par une surestimation de la dose en se basant sur la surface corporelle comme il est habituel de le faire dans la population générale.

Les seules recommandations disponibles concernant le calcul des doses de chimiothérapie chez l'obèse sont celles de l'ASCO précédemment citées. Les experts se sont positionnés sur le fait de ne pas réduire les doses de chimiothérapies chez les patientes obèses, à partir d'études qui comprenaient des schémas de chimiothérapie anciens de type CMF [29, 30] ou comportant des anthracyclines [27, 28] et qui avaient des critères de définition de l'obésité hétérogènes (IMC>25, IMC>27 ou IMC>30). De plus, aucune de ces études ne comprenait des schémas

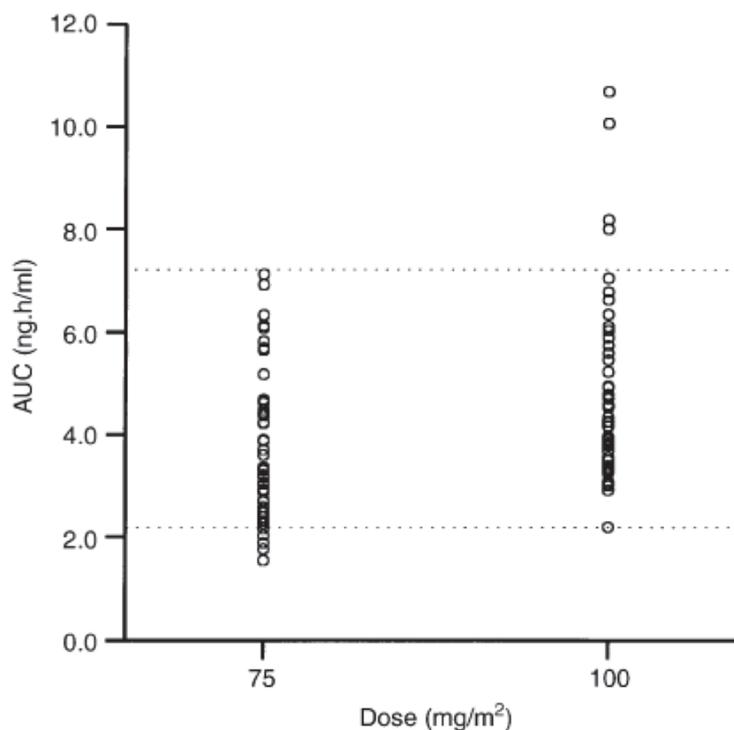
comportant des taxanes et en particulier du Docetaxel. Et la plupart de ces études se sont limitées aux toxicités hématologiques, alors que d'autres effets secondaires peuvent également compromettre la dose-intensité de la chimiothérapie, comme le montre notre étude.

Les doses de chimiothérapie utilisées correspondent à des « doses-seuil » de tolérance maximale afin d'obtenir une efficacité optimale, tout en conservant une tolérance acceptable. Une méthode de calcul des doses de chimiothérapie doit permettre d'ajuster les posologies afin de diminuer les variabilités pharmacologiques interindividuelles, et ainsi diminuer les différences d'efficacité et de tolérance entre les patients. Mais la surface corporelle (utilisée pour le calcul des doses de chimiothérapie) calculée selon la formule de Dubois n'est pas un outil précis, car elle ne permet pas de distinguer deux personnes dont l'IMC est différent car elle sous-estime la surface corporelle des patients obèses [59, 60]. En effet, les formules pour calculer la surface corporelle n'ont pas été développées pour les patients obèses : la formule de Dubois a été développée chez seulement 9 patients, qui étaient de plus non obèses. Par exemple, une surface corporelle de 1,9 m<sup>2</sup> peut correspondre soit à une personne de 70 kg pour 185 cm dont l'IMC est à 20,5 kg/m<sup>2</sup>, soit à une personne de 80 kg pour 163 cm dont l'IMC est à 30,1. Ainsi, ces deux personnes reçoivent la même dose de chimiothérapie alors que leur IMC est différent et que notre étude a montré que l'IMC était un facteur prédictif de la tolérance du Docetaxel.

Comme la quasi totalité des chimiothérapies, le calcul de la dose de Docetaxel se fait par le biais de la surface corporelle. Or, dans l'étude de Baker [37], la surface corporelle ne permettait pas de diminuer la variabilité interindividuelle de la clairance du Docetaxel. De même, dans une étude néerlandaise [31], la surface corporelle ne permettait pas de diminuer la variabilité interindividuelle de l'AUC du Docetaxel (**cf. Figure n°17**). Or ces deux paramètres pharmacocinétiques

(Clairance et AUC) sont corrélés à l'efficacité et à la tolérance. En effet, Bruno, et al. [61] ont montré que la clairance du Docetaxel était un facteur prédictif de neutropénie de grade IV : OR=4,26, IC [2,46-7,39],  $p < 0,0001$  et de neutropénie fébrile : OR=3,03, IC [1,55-5,93],  $p = 0,0012$ . Calculer les doses de Docetaxel avec la surface corporelle n'apparaît donc pas être la meilleure méthode car elle ne permet pas de diminuer les variabilités interindividuelles des paramètres pharmacocinétiques qui prédisent la tolérance et l'efficacité.

Figure n°17: Persistance d'une variabilité interindividuelle de l'AUC du Docetaxel malgré la normalisation des doses par la surface corporelle [31]



Cette variabilité est d'autant plus importante entre les patients obèses et les patients non obèses. En effet, Sparreboom, et al. [62] ont montré dans une étude comportant 162 patients obèses et s'intéressant à évaluer différentes méthodes de calcul de dose, que l'utilisation du poids réel pour calculer la surface corporelle

augmentait l'AUC du Docetaxel de 33% ( $p=0,0044$ ) chez les patientes obèses par rapport aux patientes non obèses. L'AUC étant corrélé à la tolérance des traitements, calculer la surface corporelle avec le poids réel comme le préconise l'ASCO pourrait donc augmenter le risque de toxicités liées au Docetaxel chez les patientes obèses. Mais d'autres études incluant un nombre suffisant de patientes obèses recevant du Docetaxel devront avoir lieu afin d'étudier l'impact d'autres méthodes de calcul de doses sur la toxicité et sur l'efficacité du Docetaxel.

Sparreboom, et al. ont également montré que la composition corporelle avait un rôle important car l'utilisation de la masse maigre pour calculer la surface corporelle permettait de diminuer l'AUC et donc l'exposition au Docetaxel, ce qui avait déjà été montré par Morgan, et al. [63] pour d'autres drogues éliminées par le foie comme le Docetaxel. L'évaluation de la composition corporelle par scanner est une méthode validée chez les patients obèses et chez les patients atteints de cancer. Elle a plusieurs avantages : elle est simple, rapide (entre 5 et 10 minutes par patiente) et reproductible puisque le coefficient de corrélation entre deux lectures est de 0,99. De plus, cette technique d'évaluation de la composition corporelle permet d'éviter un examen complémentaire et une irradiation supplémentaire, puisque toutes les patientes qui reçoivent une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante ont désormais un scanner préthérapeutique dans le cadre du bilan d'extension.

La masse grasse apparaît être un facteur indépendant encore plus intéressant que l'IMC pour prédire la toxicité du Docetaxel. En effet, lorsque l'on inclut la masse grasse en plus des autres facteurs (IMC, surface corporelle, poids, âge) dans l'analyse multivariée de la population de 89 patientes ayant eu un scanner, seul ce facteur ressort comme étant un facteur prédictif indépendant du ratio de Docetaxel inférieur à 1. D'après les données de cette étude, il existerait un risque accru de toxicité du Docetaxel impliquant une diminution de la dose-intensité si la masse

grasse est supérieure à 30 kg, en effet 8 patientes sur les 10 patientes ayant eu une diminution de la dose-intensité avaient une masse grasse supérieure à 30 kg. La masse grasse est à distinguer de la notion d'IMC et d'obésité. En effet, un IMC supérieur à 30, qui est la définition de l'obésité selon l'OMS, peut correspondre soit à une personne très musclée, soit à une personne avec un excès de masse grasse. Ce qui peut expliquer que la relation entre la diminution du ratio de Docetaxel et l'IMC ne soit pas linéaire, car à IMC égal, la masse grasse peut varier. A notre connaissance, aucune étude s'intéressant à l'impact de la masse grasse sur la toxicité des chimiothérapies n'a été publiée en oncologie médicale. Une étude a été récemment publiée en hématologie par Sucak, et al. [64], elle s'intéressait à l'impact de l'IMC et de la composition corporelle sur la toxicité et la survie après une greffe de moelle conditionnée par Busulfan et Cyclophosphamide. Les auteurs retrouvent des données qui sont contradictoires des nôtres. En effet, en analyse univariée, l'IMC est inversement corrélé aux taux de mucites, de cardiotoxicité, et de nausées, et la masse grasse est inversement corrélée aux taux de mucites et à la durée d'aplasie. Mais il s'agissait d'une population différente (plus jeune) recevant une chimiothérapie intensive, et l'analyse de la composition corporelle s'est faite par calcul à l'aide de formules publiées, et non à partir de données d'imagerie. Il s'agit néanmoins d'une étude intéressante car elle retrouve une corrélation entre la composition corporelle et la tolérance de la chimiothérapie.

Des hypothèses pour expliquer les différences de toxicités du Docetaxel peuvent être émises plus aisément avec la masse grasse qu'avec l'IMC car la composition corporelle est un des facteurs qui influencent les différences de pharmacocinétiques chez les patients obèses. Le volume de distribution (Vd) est le paramètre pharmacocinétique qui est le plus souvent modifié chez les patients obèses [65, 66]. Il représente l'espace de dilution du médicament, ce paramètre correspond au volume fictif dans lequel le médicament devrait être dilué pour avoir

la même concentration que dans le plasma. Un des facteurs qui modifie les volumes de distribution est la composition corporelle et plus particulièrement l'augmentation plus importante de la masse grasse que de la masse maigre chez les patients obèses [67]. Ainsi, l'augmentation du rapport masse grasse sur masse maigre entraîne une augmentation du volume de distribution des molécules lipophiles, comme le Docetaxel. Ainsi, Sparreboom, et al. [62] ont montré que le volume de dilution du Docetaxel chez les patients obèses était quasiment le double de celui des patients non obèses : 531 vs 978 L ( $p=0,014$ ). Une augmentation du volume de distribution pourrait se traduire par une accumulation tissulaire, donc dans la graisse pour le Docetaxel, avec le risque d'un relargage tardif lors d'un stress libérant des catécholamines, conduisant à une augmentation importante des concentrations plasmatiques, comme cela a déjà été décrit pour les opiacés [68], ce qui pourrait être responsable de l'apparition d'effets secondaires. Une augmentation du volume de distribution peut également entraîner une augmentation de la demi-vie ( $T_{1/2}$ ) car  $T_{1/2} = (Vd \times \ln 2) / \text{Clairance}$  [68], ce qui a été également montré par Sparreboom [62] car dans cette étude, la demi-vie du Docetaxel était de 10,0 h chez les patients non obèses alors qu'elle était de 16,9 heures chez les patients obèses ( $p=0,011$ ). L'augmentation de la demi-vie du Docetaxel pourrait ainsi augmenter le temps de rémanence dans l'organisme et donc augmenter ses effets toxiques.

D'autre part, à dose constante, une augmentation du volume de distribution pourrait être responsable d'une diminution des concentrations plasmatiques résiduelles ( $C_0$ ) car  $C_0 = \text{dose}/Vd$ , et ainsi être responsable d'une diminution de l'efficacité du Docetaxel. L'augmentation de la masse grasse pourrait donc augmenter le risque de toxicités, mais également diminuer l'efficacité de la chimiothérapie.

Dans cette étude, la masse maigre n'apparaît pas comme prédictive de la toxicité du Docetaxel. Pourtant, plusieurs études ont montré qu'elle avait un impact

sur la tolérance des chimiothérapies. Ainsi Prado, et al. ont publié deux études montrant un lien entre la masse maigre et la toxicité de la chimiothérapie. La première étude a été publiée en 2007 [49], il s'agissait d'une étude prospective regroupant 62 patients traités par une chimiothérapie adjuvante par 5FU pour un cancer du colon. Elle a permis de montrer que la dose de 5FU (exprimée en mg) par kilogramme de masse maigre était plus importante chez les patients présentant une toxicité après la première cure (17,9 vs 16,3 mg/kg,  $p=0,036$ ). La seconde étude a été publiée en 2009 [69], il s'agissait d'une étude prospective regroupant 55 patientes traitées pour un cancer du sein métastatique par Capecitabine (prodrogue du 5FU). Elle a permis de montrer que la toxicité était plus de deux fois plus fréquente chez les patients sarcopéniques (définis par un indice de masse musculaire sur L3 inférieur à  $38 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) que chez les patients non sarcopéniques : 50 vs 20% ( $p=0,03$ ). Il existe deux différences entre ces études qui permettent d'émettre deux hypothèses afin d'expliquer que la masse maigre ne permette pas de prédire la toxicité du Docetaxel dans notre étude. Tout d'abord, le 5FU qui était étudié dans ces deux essais est une drogue hydrophile, la masse maigre correspond donc à son espace de distribution, qui s'il se réduit est responsable d'une toxicité supérieure. Par opposition, le Docetaxel est une drogue très lipophile qui diffuse donc peu dans la masse maigre, c'est peut être pour cela qu'il n'y a pas de relation directe entre la toxicité du Docetaxel et la masse maigre dans notre étude. De plus, la seconde étude de 2009 portait sur des patientes métastatiques, chez lesquelles la prévalence de la sarcopénie est importante du fait du stade évolué de la maladie et de la dénutrition qui s'y associe fréquemment. Mais dans notre étude, les patientes concernées étaient des patientes en cours de chimiothérapie adjuvante, non dénutries. Il n'y avait d'ailleurs qu'une seule patiente avec un taux d'albumine inférieur à 30 g/L et aucune patiente ne remplissait les critères de sarcopénie.

D'autres hypothèses pourraient être avancées pour expliquer une toxicité accrue du Docetaxel comme l'altération du fonctionnement du cytochrome P-450. Nous avons remarqué que parmi les 24 patientes ayant un ratio de Docetaxel inférieur à 1, cinq d'entre elles avaient un bilan hépatique perturbé, et que ces cinq patientes étaient obèses. Nous nous sommes donc posé la question de l'impact de l'obésité sur le métabolisme hépatique du Docetaxel. Nous savons d'une part, que l'obésité entraîne des modifications hépatiques à type de stéato-hépatite non alcoolique (NASH) liées à l'infiltration graisseuse du parenchyme hépatique ; et que d'autre part, le Docetaxel possède un métabolisme hépatique via un métabolisme oxydatif lié au cytochrome P-450, et plus particulièrement grâce aux isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5 [70, 71]. Hirth, et al. [72] se sont intéressés à l'impact de l'isoenzyme CYP3A4 sur les données pharmacocinétiques du Docetaxel chez 21 patients traités par Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup>. Dans cette étude, l'activité de l'isoenzyme CYP3A4 apparaît être un facteur prédictif important de la clairance : plus l'activité de l'isoenzyme est faible, plus la clairance est faible. Selon les auteurs, l'activité de l'isoenzyme associée au taux d'albumine, permettraient d'expliquer 72% de la variabilité interindividuelle de la clairance du Docetaxel. Ils précisent également que les 2 patients ayant présenté les toxicités (mucite, neutropénie, sepsis) les plus importantes étaient ceux dont l'activité de l'isoenzyme et la clairance étaient les plus faibles. Mais il existe des données contradictoires quant à l'impact de l'obésité sur ces isoenzymes. En effet, pour Kotlyar, et al. [73], l'obésité pourrait être un des facteurs entraînant une diminution de l'activité de l'isoenzyme CYP3A4. Alors que pour Baker, et al. [74], l'activité de l'isoenzyme CYP3A4 n'est pas influencée par l'obésité. D'autres études s'intéressant directement à la modification du métabolisme hépatique du Docetaxel chez les patientes obèses vont devoir donc être mises en place afin de mieux connaître l'impact de l'obésité sur les isoenzymes du Cytochrome P-450. Quoiqu'il en soit, dans notre étude, les perturbations du bilan

hépatique n'étaient pas un facteur prédictif de la diminution du ratio de Docetaxel, mais elles ne sont pas le reflet de l'activité du cytochrome P-450.

Les interactions médicamenteuses peuvent également altérer le métabolisme du Docetaxel et entraîner une « surtoxicité », d'autant plus que les patientes obèses présentent souvent plus de comorbidités pouvant être à l'origine d'une polymédication. En effet, le cytochrome P-450 participe au métabolisme de nombreux médicaments, qui peuvent ainsi entrer en compétition avec le Docetaxel. Le métabolisme du Docetaxel peut être ainsi modifié par l'administration concomitante de composés qui induisent, inhibent, ou sont métabolisés par le cytochrome P-450. Les médicaments pris par les patientes en cours de chimiothérapie n'ont pas pu être colligés dans cette étude du fait de l'absence de données précises pour chacun des patients (étude rétrospective). Cet élément peut représenter un biais dans notre étude pour l'interprétation des facteurs prédictifs de la toxicité du Docetaxel.

L'association du Trastuzumab au Docetaxel apparaît comme étant un facteur prédictif pour le ratio de Docetaxel inférieur à 1, mais uniquement dans l'analyse multivariée de la population de 89 patientes ayant eu un scanner, mais on ne retrouve pas ce facteur dans l'analyse multivariée de la population totale de 200 patientes. La valeur prédictive de ce facteur peut donc être remise en question. On ne retrouve qu'une seule étude qui montre une toxicité supérieure avec la combinaison Docetaxel/Trastuzumab. Il s'agit de l'étude de Marty, et al. [75] qui comparait un bras Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> seul (n=94) à un bras Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> associé à du Trastuzumab 2 mg/kg/semaine (n=94) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique en première ligne de traitement. Il retrouve une toxicité cutanée plus importante avec le bras combiné : rash cutané (24 vs 12%, p=0,04) et érythème (23 vs 11%, p=0,04). Les autres études qui comportaient ces mêmes bras

de traitement, en adjuvant, ne retrouve pas plus de toxicité dans le bras combiné [76, 77].

Enfin, on ne peut pas exclure pour expliquer la diminution de la dose intensité du Docetaxel plus fréquente chez les obèses une part liée à la subjectivité du clinicien. Comme l'avait montré Griggs [42], certains cliniciens ont peur d'une toxicité accrue et d'une gestion plus difficile de la chimiothérapie chez les patientes obèses. Ils peuvent ainsi être tentés de modifier la chimiothérapie plus précocement (c'est-à-dire pour des toxicités de grade moindre) pour les patientes obèses que pour des patientes non obèses. Une étude prospective serait là encore intéressante afin d'éviter ce biais en standardisant les indications de modifications de la chimiothérapie (diminutions des doses et arrêt de la chimiothérapie) en fonction du grade de la toxicité que la patiente soit obèse ou non.

## **CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES**

Cette étude a permis de montrer que la toxicité du Docetaxel, notamment cutanéomuqueuse, articulaire et digestive, était à l'origine d'une diminution de la dose-intensité plus fréquente chez les patientes obèses traitées pour un cancer du sein localisé. Elle a également montré qu'un IMC élevé et qu'une masse grasse, évaluée par scanner, élevée étaient des facteurs prédictifs indépendants de la diminution de la dose intensité du Docetaxel.

L'extrapolation des méthodes de dosage de la chimiothérapie, évaluées chez des patients normo pondéraux, aux patientes obèses est délicate compte tenu de l'absence de validation chez ce type de patients. Le risque est d'augmenter les toxicités et/ou de diminuer l'efficacité des chimiothérapies qui ont un index thérapeutique étroit. Il apparaît donc important d'inclure de manière plus systématique les patients obèses dans les études prospectives évaluant les chimiothérapies, et notamment le Docetaxel, afin d'évaluer la tolérance, l'efficacité et les données pharmacocinétiques dans cette sous population. Le but final étant d'essayer d'individualiser au mieux les méthodes de dosage de chimiothérapie en fonction du type de chimiothérapie d'une part et des patients ainsi que de leurs comorbidités d'autre part.

Les perspectives à l'issue de cette étude sont la réalisation d'une étude prospective multicentrique (Rouen, Lille et Amiens) afin de confirmer la moins bonne tolérance du Docetaxel chez les patientes obèses suivies pour un cancer du sein localisé et afin de confirmer la valeur prédictive de la masse grasse sur la toxicité du Docetaxel. Une étude des paramètres pharmacocinétiques pourra être proposée chez une partie des patientes afin de les corrélérer aux données de toxicité et à la masse grasse.

## **REFERENCES**

1. Mokdad, A.H., et al., *The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998*. JAMA, 1999. 282(16): p. 1519-22.
2. Renehan, A.G., et al., *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*. Lancet, 2008. 371(9612): p. 569-78.
3. Bergstrom, A., et al., *Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe*. Int J Cancer, 2001. 91(3): p. 421-30.
4. Trentham-Dietz, A., et al., *Body size and risk of breast cancer*. Am J Epidemiol, 1997. 145(11): p. 1011-9.
5. Ursin, G., et al., *A meta-analysis of body mass index and risk of premenopausal breast cancer*. Epidemiology, 1995. 6(2): p. 137-41.
6. Berclaz, G., et al., *Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: the International Breast Cancer Study Group experience*. Ann Oncol, 2004. 15(6): p. 875-84.
7. *Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*. Lancet, 1992. 339(8785): p. 71-85.
8. Bonadonna, G., et al., *Multimodal therapy with CMF in resectable breast cancer with positive axillary nodes: the Milan Institute experience*. Recent Results Cancer Res, 1982. 80: p. 149-56.
9. Peto, R., et al., *Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials*. Lancet, 2012. 379(9814): p. 432-44.
10. *Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials*. Lancet, 2005. 365(9472): p. 1687-717.
11. Roche, H., et al., *Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial*. J Clin Oncol, 2006. 24(36): p. 5664-71.
12. Viani, G.A., et al., *Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials*. BMC Cancer, 2007. 7: p. 153.
13. Jacquillat, C., et al., *Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer*. Cancer, 1990. 66(1): p. 119-29.

14. Bonadonna, G., et al., *Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute*. J Clin Oncol, 1998. 16(1): p. 93-100.
15. Chollet, P., et al., *Clinical and pathological response to primary chemotherapy in operable breast cancer*. Eur J Cancer, 1997. 33(6): p. 862-6.
16. Fisher, B., et al., *Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18*. J Clin Oncol, 1997. 15(7): p. 2483-93.
17. van der Hage, J.A., et al., *Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902*. J Clin Oncol, 2001. 19(22): p. 4224-37.
18. Bear, H.D., et al., *Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27*. J Clin Oncol, 2006. 24(13): p. 2019-27.
19. Lazaridis, G., G. Pentheroudakis, and N. Pavlidis, *Integrating trastuzumab in the neoadjuvant treatment of primary breast cancer: accumulating evidence of efficacy, synergy and safety*. Crit Rev Oncol Hematol, 2008. 66(1): p. 31-41.
20. Kerbrat, P., et al., *Epirubicin-vinorelbine vs FEC100 for node-positive, early breast cancer: French Adjuvant Study Group 09 trial*. Br J Cancer, 2007. 96(11): p. 1633-8.
21. *Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial*. J Clin Oncol, 2001. 19(3): p. 602-11.
22. Brufman, G., et al., *Doubling epirubicin dose intensity (100 mg/m<sup>2</sup> versus 50 mg/m<sup>2</sup>) in the FEC regimen significantly increases response rates. An international randomised phase III study in metastatic breast cancer. The Epirubicin High Dose (HEPI 010) Study Group*. Ann Oncol, 1997. 8(2): p. 155-62.
23. Fumoleau, P., et al., *A multicentre phase II study of the efficacy and safety of docetaxel as first-line treatment of advanced breast cancer: report of the Clinical Screening Group of the EORTC*. Ann Oncol, 1996. 7(2): p. 165-71.
24. Chevallier, B., et al., *Docetaxel is a major cytotoxic drug for the treatment of advanced breast cancer: a phase II trial of the Clinical Screening Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer*. J Clin Oncol, 1995. 13(2): p. 314-22.
25. O'Brien, M.E., et al., *Docetaxel in the community setting: an analysis of 377 breast cancer patients treated with docetaxel (Taxotere) in the UK. UK Study Group*. Ann Oncol, 1999. 10(2): p. 205-10.

26. Bonnetterre, J., et al., *Efficacy and safety of docetaxel (Taxotere) in heavily pretreated advanced breast cancer patients: the French compassionate use programme experience*. Eur J Cancer, 1999. 35(10): p. 1431-9.
27. Jenkins, P., S. Elyan, and S. Freeman, *Obesity is not associated with increased myelosuppression in patients receiving chemotherapy for breast cancer*. Eur J Cancer, 2007. 43(3): p. 544-8.
28. Rosner, G.L., et al., *Relationship between toxicity and obesity in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: results from cancer and leukemia group B study 8541*. J Clin Oncol, 1996. 14(11): p. 3000-8.
29. Colleoni, M., et al., *Relation between chemotherapy dose, oestrogen receptor expression, and body-mass index*. Lancet, 2005. 366(9491): p. 1108-10.
30. Poikonen, P., C. Blomqvist, and H. Joensuu, *Effect of obesity on the leukocyte nadir in women treated with adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil dosed according to body surface area*. Acta Oncol, 2001. 40(1): p. 67-71.
31. Felici, A., J. Verweij, and A. Sparreboom, *Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area*. Eur J Cancer, 2002. 38(13): p. 1677-84.
32. Desoize, B., *[To which criterion should the dosage of anticancer drug be adapted?]*. Bull Cancer, 1993. 80(5): p. 376-90.
33. Ferrero, J.M., et al., *The raltitrexed-vinorelbine combination: a phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic trial in advanced breast cancer*. Cancer Chemother Pharmacol, 2002. 50(6): p. 459-64.
34. Du Bois, D. and E.F. Du Bois, *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known*. 1916. Nutrition, 1989. 5(5): p. 303-11; discussion 312-3.
35. Freireich, E.J., et al., *Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man*. Cancer Chemother Rep, 1966. 50(4): p. 219-44.
36. Homan, E.R., *Quantitative relationships between toxic doses of antitumor chemotherapeutic agents in animals and man*. Cancer Chemother Rep 3, 1972. 3(1): p. 13-9.
37. Baker, S.D., L.B. Grochow, and R.C. Donehower, *Should anticancer drug doses be adjusted in the obese patient?* J Natl Cancer Inst, 1995. 87(5): p. 333-4.
38. Mathijssen, R.H., et al., *Flat-fixed dosing versus body surface area based dosing of anticancer drugs in adults: does it make a difference?* Oncologist, 2007. 12(8): p. 913-23.
39. Jain, R., et al., *Implications of obesity for drug therapy: limitations and challenges*. Clin Pharmacol Ther, 2011. 90(1): p. 77-89.

40. Green, B. and S.B. Duffull, *What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese?* Br J Clin Pharmacol, 2004. 58(2): p. 119-33.
41. Hunter, R.J., et al., *Dosing chemotherapy in obese patients: actual versus assigned body surface area (BSA).* Cancer Treat Rev, 2009. 35(1): p. 69-78.
42. Griggs, J.J., M.E. Sorbero, and G.H. Lyman, *Undertreatment of obese women receiving breast cancer chemotherapy.* Arch Intern Med, 2005. 165(11): p. 1267-73.
43. Peterson, M.J., S.A. Czerwinski, and R.M. Siervogel, *Development and validation of skinfold-thickness prediction equations with a 4-compartment model.* Am J Clin Nutr, 2003. 77(5): p. 1186-91.
44. Brozek, J., et al., *Densitometric Analysis of Body Composition: Revision of Some Quantitative Assumptions.* Ann N Y Acad Sci, 1963. 110: p. 113-40.
45. Houtkooper, L.B., et al., *Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity.* Am J Clin Nutr, 1996. 64(3 Suppl): p. 436S-448S.
46. Mitsiopoulos, N., et al., *Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography.* J Appl Physiol, 1998. 85(1): p. 115-22.
47. Mourtzakis, M., et al., *A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care.* Appl Physiol Nutr Metab, 2008. 33(5): p. 997-1006.
48. Shen, W., et al., *Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image.* J Appl Physiol, 2004. 97(6): p. 2333-8.
49. Prado, C.M., et al., *Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity.* Clin Cancer Res, 2007. 13(11): p. 3264-8.
50. Prado, C.M., et al., *Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study.* Lancet Oncol, 2008. 9(7): p. 629-35.
51. Aapro, M.S., et al., *EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours.* Eur J Cancer, 2006. 42(15): p. 2433-53.
52. Rizzo, J.D., et al., *Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update.* J Clin Oncol, 2008. 26(1): p. 132-49.
53. Rizzo, J.D., et al., *American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and*

- darbepoetin in adult patients with cancer.* J Clin Oncol, 2010. 28(33): p. 4996-5010.
54. Dawood, S., et al., *Prognostic value of body mass index in locally advanced breast cancer.* Clin Cancer Res, 2008. 14(6): p. 1718-25.
  55. Chang, S., A.U. Buzdar, and S.D. Hursting, *Inflammatory breast cancer and body mass index.* J Clin Oncol, 1998. 16(12): p. 3731-5.
  56. Fumoleau, P., et al., *Long-term cardiac toxicity after adjuvant epirubicin-based chemotherapy in early breast cancer: French Adjuvant Study Group results.* Ann Oncol, 2006. 17(1): p. 85-92.
  57. Griggs, J.J., et al., *Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline.* J Clin Oncol, 2012. 30(13): p. 1553-61.
  58. Degen, A., et al., *The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy - classification and management.* J Dtsch Dermatol Ges, 2010. 8(9): p. 652-61.
  59. Livingston, E.H. and S. Lee, *Body surface area prediction in normal-weight and obese patients.* Am J Physiol Endocrinol Metab, 2001. 281(3): p. E586-91.
  60. Verbraecken, J., et al., *Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study.* Metabolism, 2006. 55(4): p. 515-24.
  61. Bruno, R., et al., *Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of docetaxel in phase II studies in patients with cancer.* J Clin Oncol, 1998. 16(1): p. 187-96.
  62. Sparreboom, A., et al., *Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese.* J Clin Oncol, 2007. 25(30): p. 4707-13.
  63. Morgan, D.J. and K.M. Bray, *Lean body mass as a predictor of drug dosage. Implications for drug therapy.* Clin Pharmacokinet, 1994. 26(4): p. 292-307.
  64. Sucak, G.T., et al., *The role of body mass index and other body composition parameters in early post-transplant complications in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation with busulfan-cyclophosphamide conditioning.* Int J Hematol, 2012. 95(1): p. 95-101.
  65. Hanley, M.J., D.R. Abernethy, and D.J. Greenblatt, *Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans.* Clin Pharmacokinet, 2010. 49(2): p. 71-87.
  66. Blouin, R.A. and G.W. Warren, *Pharmacokinetic considerations in obesity.* J Pharm Sci, 1999. 88(1): p. 1-7.
  67. Cheymol, G., *Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update.* Clin Pharmacokinet, 1993. 25(2): p. 103-14.

68. *Les sources de variabilité de la réponse au médicament : Variabilités pharmacocinétiques – Populations pathologiques particulières.*
69. Prado, C.M., et al., *Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment.* Clin Cancer Res, 2009. 15(8): p. 2920-6.
70. Marre, F., et al., *Hepatic biotransformation of docetaxel (Taxotere) in vitro: involvement of the CYP3A subfamily in humans.* Cancer Res, 1996. 56(6): p. 1296-302.
71. Shou, M., et al., *Role of human cytochrome P450 3A4 and 3A5 in the metabolism of taxotere and its derivatives: enzyme specificity, interindividual distribution and metabolic contribution in human liver.* Pharmacogenetics, 1998. 8(5): p. 391-401.
72. Hirth, J., et al., *The effect of an individual's cytochrome CYP3A4 activity on docetaxel clearance.* Clin Cancer Res, 2000. 6(4): p. 1255-8.
73. Kotlyar, M. and S.W. Carson, *Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system.* Int J Clin Pharmacol Ther, 1999. 37(1): p. 8-19.
74. Baker, S.D., et al., *Factors affecting cytochrome P-450 3A activity in cancer patients.* Clin Cancer Res, 2004. 10(24): p. 8341-50.
75. Marty, M., et al., *Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group.* J Clin Oncol, 2005. 23(19): p. 4265-74.
76. Joensuu, H., et al., *Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer.* N Engl J Med, 2006. 354(8): p. 809-20.
77. Slamon, D., et al., *Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer.* N Engl J Med, 2011. 365(14): p. 1273-83.
78. Singletary, S.E., et al., *Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer.* J Clin Oncol, 2002. 20(17): p. 3628-36.

# ANNEXES

Annexe n°1 : Toxicités hématologiques (NCI CTCAE v4.0)

	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Anémie	Hb <10 g/dL	8 g/dL<Hb<10 g/dL	6,5 g/dL<Hb <8 g/dL	Hb<6,5 g/dL
Thrombopénie	plq<75 G/L	50 G/L<plq<75 G/L	50 G/L<plq<25 G/L	Plq<25 G/L
Neutropénie	PNN<1,5 G/L	1 G/L<PNN<1,5 G/L	0,5 G/L<PNN<1 G/L	PNN<0,5 G/L

Hb = hémoglobine, plq = plaquettes, PNN = polynucléaires neutrophiles

Annexe n°2 : Niveaux de preuves

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Grade des recommandations
<u>Niveau 1</u> Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	<u>Grade A</u>  Preuve scientifique établie
<u>Niveau 2</u> Essais comparatifs randomisés de faible puissance Etudes comparatives non randomisées bien menées Etudes de cohorte	<u>Grade B</u>  Présomption scientifique
<u>Niveau 3</u> Etudes cas-témoins Essais comparatifs avec série historique	<u>Grade C</u>  Faible niveau de preuve scientifique
<u>Niveau 4</u> Etudes comparatives comportant des biais importants Etudes rétrospectives Séries de cas Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	

### **Tumeur primitive (T)**

- Tx** Détermination de la tumeur primitive impossible
- T0** Tumeur primitive (non palpable)
- Tis** Carcinome in situ
- T1** Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
- T2** Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
- T3** Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
- T4** Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) ou à la peau (b)
- T4a** Extension à la paroi thoracique
- T4b** Oedème y compris la « peau d'orange », ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein
- T4c** A la fois 4a et 4b
- T4d** Carcinome inflammatoire

### **Adénopathies régionales (N)**

- Nx** Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)
- N0** Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
- N1** Ganglions axillaires homolatéraux suspects mobiles
- N2** Ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés, ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires
- N3** Ganglions sous-claviculaires homolatéraux ou mammaires internes avec présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus-claviculaires présents (avec ou sans la présence de ganglions axillaires ou mammaires internes)

### **Métastases (M)**

- Mx** Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- M0** Absence de métastases à distance
- M1** Présence de métastase(s) à distance

# **RESUME**

**Introduction :** La prévalence de l'obésité augmente depuis ces vingt dernières années et l'obésité est un facteur de risque connu de cancer du sein chez les femmes ménopausées. Malgré le nombre important de femmes obèses traitées par Docetaxel pour un cancer du sein, il existe très peu de données concernant sa tolérance et les facteurs prédictifs de sa toxicité dans cette sous population. La composition corporelle a été montrée comme étant un facteur prédictif de la toxicité d'autres chimiothérapies.

**Objectifs :** Evaluer la tolérance du Docetaxel chez les patientes obèses et la valeur prédictive de la composition corporelle sur la tolérance du Docetaxel.

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective de patientes traitées pour un cancer du sein localisé et ayant reçu une chimiothérapie séquentielle par FEC 100 puis Docetaxel en traitement adjuvant ou néoadjuvant. Toutes les patientes obèses (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) traitées entre 2008 et 2010 ont été incluses (n=100) et le même nombre de patientes non obèses (n=100) traitées sur cette même période ont été tirées au sort. Nous avons collecté les toxicités objectives (hématologiques, cardiaques, hospitalisations) et les données relatives à la dose intensité (diminutions de doses, reports de cures, modifications de la chimiothérapie, arrêts de la chimiothérapie), afin de calculer le ratio (Doses totales reçues/Doses totales prévues) pour chaque drogue. Nous avons évalué la composition corporelle sur 89 patientes ayant bénéficié d'un scanner lors du bilan initial.

**Résultats :** Parmi les 469 patientes traitées, durant ces 3 ans, par une chimiothérapie séquentielle FEC 100/Docetaxel pour un cancer du sein localisé, 100 patientes sont obèses, soit 21% de la population traitée. Les 100 patientes obèses et les 100 patientes non obèses tirées au sort possèdent les mêmes caractéristiques cliniques et histologiques, sauf pour les cancers inflammatoires (stade T4d) qui concernent 10 % des patientes obèses et 1% des patientes non obèses (p=0,02).

Le ratio de Docetaxel est plus fréquemment inférieur à 1 chez les patientes obèses (18%) que chez les patientes non obèses (6%) (p=0,02). Les toxicités cutanéomuqueuses sont la principale cause de diminution du ratio de Docetaxel. Par contre, il n'y a pas de différence concernant le ratio d'Epirubicine entre les patientes obèses et non obèses.

Lorsqu'on considère les 200 patientes de l'étude, on retrouve 4 facteurs prédictifs d'un ratio de Docetaxel inférieur à 1 : un âge plus élevé (p=0,01), un IMC plus élevé (p=0,005), une surface corporelle plus élevée (p=0,05) et un poids plus élevé (p=0,02). En analyse multivariée, on ne retrouve que l'âge et l'IMC comme facteurs prédictifs (p=0,02).

Lorsqu'on considère les 89 patientes avec un scanner, on retrouve 4 facteurs prédictifs d'un ratio de Docetaxel inférieur à 1: une masse grasse plus élevée (p=0,004), un IMC plus élevé (p=0,02), une surface corporelle plus élevée (p=0,03) et un poids plus élevé (p=0,02). En analyse multivariée, on retrouve comme facteurs prédictifs la masse grasse (p=0,003) et l'administration de Trastuzumab en concomitant du Docetaxel (p=0,04).

**Conclusion :** Dans cette étude, la dose intensité du Docetaxel est inférieure chez les patientes obèses. La masse grasse évaluée par scanner apparaît être un facteur prédictif indépendant de la toxicité du Docetaxel.

**Mots clés :** Cancer du sein localisé-Chimiothérapie-Docetaxel-Epirubicine-Indice de masse corporelle-Masse grasse-Dose intensité-Toxicité