



HAL
open science

**Cancer du sein stade précoce et obésité: étude
rétrospective comparative sur des patientes obèses
modérées à morbides traitées entre 2017 et 2020 à
Sainte-Catherine Institut du Cancer Avignon Provence**

Camille Georget

► **To cite this version:**

Camille Georget. Cancer du sein stade précoce et obésité: étude rétrospective comparative sur des patientes obèses modérées à morbides traitées entre 2017 et 2020 à Sainte-Catherine Institut du Cancer Avignon Provence. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02965813

HAL Id: dumas-02965813

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02965813>

Submitted on 13 Oct 2020

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.

MÉMOIRE DU DIPLOME D'ÉTUDES
SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE OPTION PHARMACIE
HOSPITALIÈRE - PRATIQUE ET RECHERCHE

PRESENTE ET PUBLIQUEMENT SOUTENU DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 9 Octobre 2020

Par Mme GEORGET Camille

Née le 4 Octobre 1991 à La Garenne-Colombes (92)

THESE

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**CANCER DU SEIN STADE PRECOCE ET OBESITE : ETUDE
RETROSPECTIVE COMPARATIVE SUR DES PATIENTES
OBESES MODEREES A MORBIDES TRAITEES ENTRE 2017 ET
2020 A SAINTE-CATHERINE INSTITUT DU CANCER AVIGNON
PROVENCE**

THESE ARTICLE

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Pascal RATHELOT

Membres : Madame le Docteur Françoise DE CROZALS (Directrice)

Monsieur le Docteur Bertrand BILLEMONT (Membre du jury)

Monsieur le Docteur Florent PUISSET (Membre du jury)

Madame le Docteur Margaux CHERMETTE (Membre invité)

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
--	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs »

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Pascal Rathelot, Président du jury,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse, veuillez trouver ici, l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Françoise De Crozals, Directrice de thèse,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. Travailler à vos côtés m'a permis de confirmer mon attrait pour l'oncologie et d'apporter une dimension humaine à la prise en charge des patients. Je garde un très bon souvenir de mon stage dans votre service.

A Monsieur le Docteur Bertrand Billemont, Membre du jury,

Je te remercie de m'avoir proposé ce sujet qui m'a beaucoup intéressée ainsi que de m'avoir accompagnée tout au long de cette thèse. Merci aussi pour ta pédagogie, ta bonne humeur et la possibilité que tu m'as donnée de te suivre auprès des patients, c'était très enrichissant pour moi. J'espère que ce travail est à la hauteur de ce que tu attendais.

A Monsieur le Docteur Florent Puisset, Membre du jury,

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail, veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur Margaux Chermette, Membre invité,

Je te remercie d'avoir accepté mon invitation, c'était très important pour moi. Merci pour ton soutien, tes conseils avisés tout au long de la rédaction de ce travail et tes encouragements précieux.

Table des matières

<i>Table des illustrations</i>	12
<i>Liste des tableaux</i>	13
<i>Table des annexes</i>	14
<i>Liste des abréviations</i>	15
<i>Introduction</i>	18
<i>Le cancer du sein</i>	20
Généralités	20
Épidémiologie	20
Facteurs de risque et prévention	20
Physiopathologie	23
Le diagnostic	26
Le stade tumoral : la classification TNM	30
Le grade histologique : SBR	31
<i>Prise en charge du cancer du sein au stade précoce</i>	32
Place de la réunion de concertation pluridisciplinaire	32
La chirurgie	32
La radiothérapie	33
Thérapeutique médicamenteuse	33
Bilan pré-thérapeutique.....	33
La chimiothérapie.....	34
Les molécules et protocoles	35
Les thérapies ciblées.....	37
L'hormonothérapie adjuvante	40
La chimiotoxicité.....	41
Gestion des toxicités.....	42
Pharmacologie des molécules	42
Étapes et paramètres pharmacocinétiques.....	43
Pharmacocinétique des anticancéreux	44
<i>L'obésité</i>	48
Généralités et données de la littérature	48
Épidémiologie	48
Physiopathologie, diagnostic et comorbidités	48
Obésité et cancer du sein.....	51
Le poids et estimation chez le sujet obèse	53
Le poids total.....	53
Indice de masse corporelle (IMC) et surface corporelle (SC)	54
Poids de masse maigre et masse non grasseuse.....	55
Poids idéal.....	56

Modifications physiopathologiques induites par l'obésité et conséquences pharmacocinétiques	57
Absorption	57
Distribution	57
Métabolisation.....	58
Élimination.....	59
Adaptations posologiques et tolérance au traitement chez le patient obèse	61
Obèse avec statut nutritionnel normal.....	61
Obèse dénutri et/ou sarcopénique.....	63
La prise en charge pour un cancer du sein des patientes obèses à l'Institut du Cancer Avignon Provence	66
<i>Article</i>	<i>67</i>
Contexte et objectifs	67
Matériels et méthodes	68
Design de l'étude.....	68
Collecte des données	69
Analyse statistique.....	69
Résultats	70
Discussion	90
Conclusion et perspectives	95
Bibliographie	96
<i>Discussion</i>	<i>100</i>
<i>Conclusion et perspectives</i>	<i>103</i>
<i>Bibliographie</i>	<i>104</i>
<i>Annexes</i>	<i>124</i>

Table des illustrations

Figure 1 : Coupe para-sagittale schématique passant par le mamelon	24
Figure 2 : Ganglions lymphatiques du sein.....	24
Figure 3 : La cancérogénèse.....	25
Figure 4 : Classification de la densité mammaire	27
Figure 5 : Classification dérivée de la classification BI-RADS de l'American College of Radiology (ACR)	27
Figure 6 : Caractéristiques des sous-types moléculaires de cancer du sein.....	29
Figure 7 : Stadification T.N.M AJCC 8 ^{ème} édition.....	30
Figure 8 : Comparaison des classifications de Scarff, Bloom et Richardson (classification SBR) et d'Elston et Ellis (EE)	31
Figure 9 : Différents déterminants de l'obésité au fil du temps.....	49
Figure 10 : Classification du surpoids et de l'obésité par l'IMC d'après l'OMS, 2003	50

Liste des tableaux

Tableau 1 : Doses maximales des anthracyclines et des taxanes	42
Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques des anti-cancéreux utilisés dans la prise en charge du cancer du sein en phase précoce.....	46
Tableau 3 : Modifications des paramètres pharmacocinétiques chez le patient obèse	60
Tableau 4 : Paramètres utiles au diagnostic de la dénutrition selon l’HAS	64

Table des annexes

Annexe 1 : Stadification TNM selon l'AJCC 8^{ème} édition

Annexe 2 : Risque relatif de cancer pour une augmentation de l'indice de masse corporelle de 5 kg/m²

Annexe 3 : Effet de l'obésité sur les enzymes de phase I et II

Annexe 4: Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0

Liste des abréviations

5FU : 5-Fluorouracile

A : Adriamycine

ACR: American College of Radiology

ADN: Adésoxyribonucléique

AICR: American Institute for Cancer Research

AJCC: American Joint Commitee on Cancer

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASC: Aire Sous la Courbe

ASCO: American Society of Clinical Oncology

AUC: Area Under the Curve

BHE: Barrière Hémato-Encéphalique

BMI: Body Mass Index

BRCA 1 ou 2: Breast Cancer

BSA: Body Surface Area

C: Cyclophosphamide

CRP : Protéine C Réactive

CYP : Cytochrome P

CA 15-3 : Marqueur Tumoral CA 15-3

Cl : Clairance

Cmax: Concentration Maximale

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

DPD: Dihydropyrimidine Déshydrogénase

E: Epirubicine

EBCTCG: Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group

EE : Elston et Ellis

EI : Effet Indésirable

EP : Embolie Pulmonaire

F : Biodisponibilité

FEVG : Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche

FFM : Fat Free Mass

Fu : Fraction libre plasmatique

HAS : Haute Autorité de Santé

HER 2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HT: Height

IBW: Ideal Body Weight

IL-6 : Interleukine 6

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IMC : Indice de Masse Corporelle

IV : Intraveineux

Kg: Kilogramme

Ki 67: Antigène Ki67

LBM: Lean Body Mass

LBW: Lean Body Weight

LCR: Liquide Céphalo-Rachidien

LHRH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone

LPP : Liaison aux Protéines Plasmatiques

NASH : Non Alcoholic Steato Hepatitis

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe Actif

PET : Positron Emission Tomography

PK : Pharmacocinétique

PT : Poids Total

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RE : Récepteur aux Œstrogènes

RP : Récepteur à la Progestérone

SBR: Scarff Bloom and Richardson

SC: Surface Corporelle

T_{1/2} : Temps de demi-vie

TA : Tissu Adipeux

TAM : Tissu Adipeux Mammaire

TAP : Thoraco Abdomino Pelvien

TBW: Total body Weight

TDM: Tomodensitométrie

Tmax : Temps pour atteindre la concentration maximale

TNF: Tumor Necrosis Factor

TNM: Tumor Node Metastasis

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

Vd : Volume de distribution

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

WCRF: World Cancer Research Fund

Introduction

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme en France et dans le monde. Le taux d'incidence a presque doublé depuis les années 1990 et c'est à présent la première cause de décès par cancer chez la femme en France avec plus de 12000 décès en 2018. Le cancer du sein se développe en général autour de 60 ans avec près de 50% des cancers diagnostiqués entre 50 et 69 ans. (1) C'est une maladie multifactorielle et les facteurs de risque principaux comme par exemple l'âge, les prédispositions génétiques, la consommation d'alcool, de tabac, le surpoids ou l'obésité sont clairement identifiés.

L'obésité, véritable problème de santé publique, concerne 17% des adultes en France et 13% dans le monde. (2) Au-delà des complications à long terme qu'elle entraîne telles que le diabète de type 2 ou les maladies cardiovasculaires par exemple, l'obésité est un facteur de risque accru de développer un cancer. En 2015, 4500 nouveaux cas de cancers du sein en France étaient attribuables à l'obésité.

La prise en charge thérapeutique des patientes obèses est complexe du fait de leur corpulence mais aussi de leurs comorbidités. La chirurgie comporte des risques opératoires et post-opératoires plus importants, la radiothérapie avec des volumes dose plus importants ou encore une adaptation des protocoles de chimiothérapie non étudiés chez les patientes obèses.

Face au nombre croissant de cancers diagnostiqués et à l'hétérogénéité de la population traitée, adapter au mieux le traitement pour conserver un équilibre entre dose efficace et toxicité de la chimiothérapie est devenu un enjeu important. Les agents cytotoxiques sont des médicaments à marge thérapeutique étroite (3), l'écart entre la dose minimale efficace et la dose maximale tolérée est faible. Ainsi, la crainte de voir apparaître des effets indésirables graves pousse certains praticiens à ne pas prescrire les chimiothérapies à pleine dose contrairement aux recommandations des sociétés savantes chez le patient obèse. (4)

Des études encore trop peu nombreuses, se sont intéressées à l'impact de l'obésité sur les traitements anticancéreux. Les paramètres pharmacocinétiques du patient et des agents cytotoxiques sont modifiés. Ce qui peut altérer la tolérance au traitement ou son efficacité. Au-delà des différentes classes d'obésité (définies par des seuils d'indice de masse corporelle (IMC)) et des comorbidités, il existe des modifications physiopathologiques inhérentes au statut nutritionnel du patient. La modification du microenvironnement tumoral, l'immunosuppression

induite ou la modification du métabolisme lipidique et protéique sont des voies d'explication possibles. Plus récemment, l'impact de la dénutrition et de la sarcopénie chez l'obèse ont été étudiés pour traiter au mieux cette population et augmenter la survie à long terme.

Dans la littérature, les études comparent souvent la population obèse et une population témoin avec un IMC normal mais les classes d'obésité sont rarement comparées entre elles du point de vue de la tolérance au traitement et des modifications du statut nutritionnel avant et pendant la chimiothérapie.

De nombreuses patientes obèses sont prises en charge chaque année à Sainte Catherine, l'Institut du Cancer Avignon Provence, et nous nous sommes intéressés à la tolérance au traitement par chimiothérapie au cours de la prise en charge du cancer du sein en phase précoce. Nous avons tout d'abord réalisé une recherche bibliographique puis une étude rétrospective descriptive a été faite sur cette population entre le 1^{er} Janvier 2017 et le 15 Janvier 2020.

Le cancer du sein

Généralités

Épidémiologie

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme en France Métropolitaine. C'est la troisième cause de mortalité par cancer et la 1^{ère} par cancer chez la femme avec 14% des décès. (5)

En 2018, on a dénombré 58459 nouveaux cas. Le taux d'incidence a presque doublé entre 1990 et 2018, avec une augmentation de 1,1% par an en moyenne. Le nombre de décès était estimé à 12146 en 2018 avec un âge médian de 74 ans. Le taux de mortalité a baissé de 1,5% par an en moyenne entre 2005 et 2012. (5)

En 2018 dans le monde, on a dénombré 2,08 millions de nouveaux cas, avec un taux d'incidence plus élevé dans les pays développés. L'estimation de la mortalité en 2018 était de 626000, elle était plus importante dans les pays les moins développés. (6)

Facteurs de risque et prévention

Les facteurs de risque

Les facteurs de risque sont des éléments qui favorisent l'apparition d'une pathologie sans constituer la seule cause de développement de celle-ci. Dans le cancer du sein, un certain nombre de facteurs sont identifiés, certains sont modifiables, d'autres oui.

Les principaux facteurs sont :

- L'âge : au-delà de 50 ans le risque est plus important (50% des cancers du sein sont diagnostiqués entre 50 et 69 ans et 28% après 69 ans (1))
- Le sexe féminin
- Les antécédents personnels de cancer du sein, cancers gynécologiques plus largement ou de mastopathie à risque, ainsi qu'une densité mammaire importante (7)

- Les antécédents familiaux de cancer du sein et/ou gynécologiques sont également à prendre en compte (20 à 30% des cancers du sein sont diagnostiqués chez des femmes avec des antécédents familiaux (8)).
- Les prédispositions génétiques telles que des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 situées respectivement sur les chromosomes 17 et 13 (2 femmes sur 1000 sont porteuses (9)(10)(11). Ces mutations sont d'ailleurs associées à une apparition de cancer du sein à un âge précoce. (12)

D'autres facteurs sont connus comme la consommation de tabac, d'alcool (puisqu'elle augmenterait les taux d'œstrogènes qui jouent un rôle dans l'apparition de certains cancers du sein (13)), le surpoids avec un indice de masse corporelle ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$), l'obésité ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), la sédentarité ou encore un haut niveau socio-économique. (14) (15)

Nous pouvons citer les facteurs d'exposition prolongée aux œstrogènes que sont les menstruations précoces (avant l'âge de 12 ans), une ménopause tardive (après 55 ans) (16), la nulliparité (17) ou encore, une première grossesse après l'âge de 30 ans. (10) L'allaitement artificiel augmente également les risques de cancer du sein. (18)

L'exposition aux traitements hormonaux substitutifs de la ménopause constitue un risque (10,19–22) ; la contraception orale est un facteur de risque controversé. (23)

Enfin, le travail de nuit (24) et l'exposition aux radiations ionisantes augmente le risque de cancer du sein selon une relation dose effet avec un effet cumulatif des doses reçues. (25)

A l'inverse, des facteurs protecteurs sont identifiés comme une activité physique régulière, les grossesses menées à terme (26), l'allaitement sur une longue période. (27) D'ailleurs, une étude réalisée sur 30 pays a permis de montrer que l'allaitement maternel était associé à une réduction du risque de 4% pour chaque année d'allaitement. (28)

Prévention et dépistage

La prévention primaire du cancer du sein est à la portée de chacun, par des gestes quotidiens comme l'arrêt du tabac, la diminution de la consommation d'alcool, mettre en place une alimentation équilibrée et pratiquer une activité sportive pour éviter la sédentarité. (29)

La prévention secondaire du cancer du sein consiste à identifier des femmes atteintes d'une affection asymptomatique passée jusque-là inaperçue, à détecter au stade précoce donc curable, une maladie encore au stade infra-clinique. Ce dépistage a pour but de réduire la mortalité par cancer du sein. (30)

Un examen clinique mammaire annuel est conseillé chez toutes les femmes à partir de l'âge de 25 ans et depuis 2004, une campagne de dépistage nationale a été mise en place. Elle s'adresse aux femmes de 50 à 74 ans, qui n'ont pas d'autres facteurs de risque que leur âge. (31) Les femmes de moins de 50 ans, à haut risque sont également concernées.

La population cible reçoit une invitation personnalisée par courrier pour effectuer une mammographie ainsi qu'un examen clinique des seins tous les deux ans. Cet acte de dépistage est pris en charge entièrement en France par la sécurité sociale. Les mammographies réalisées bénéficient d'une double lecture, par deux radiologues indépendants. S'il y a une discordance entre les deux lectures, un radiologue expert est sollicité pour une troisième lecture. (31) Le taux national de participation au dépistage était de 52,7% en 2012 et baisse légèrement depuis puisqu'il était de 50,3% en 2018. Actuellement, 1 cancer du sein sur 10 est diagnostiqué à un stade avancé, 3 sur 10 à un stade intermédiaire et enfin 6 sur 10 à un stade précoce. (6) Une revue de la littérature scientifique publiée en 2015 a permis de montrer que les avantages de la mammographie pour réduire la mortalité étaient plus importants que ses effets indésirables. (32)

Le dépistage permet une baisse de la mortalité mais il est important de nuancer ce propos. En effet, il y a un sur-diagnostic avec certaines femmes qui vont être traitées pour une maladie qui ne se serait peut-être jamais exprimée. Les traitements reçus causent des dommages que les femmes n'auraient pas subis sans ce sur-diagnostic. (33)

Physiopathologie

Fonction, structure et physiologie du sein

Le sein, chez la femme, est une glande dite « exocrine » située sur la partie antérieure du thorax. A son extrémité on trouve une tâche cutanée de taille variable et plus ou moins pigmentée, c'est l'aréole avec un relief cylindrique au centre, c'est le mamelon.

Le sein est composé d'une glande mammaire et d'un tissu de soutien qui contient des vaisseaux, des fibres et de la graisse. (34) On retrouve donc 3 types de tissus, glandulaire épithélial, conjonctif et adipeux. La glande mammaire est divisée en deux compartiments, un mésenchymateux et un épithélial. Ce compartiment épithélial contient une structure composée d'alvéoles qui sont regroupées au sein de lobules (qui ont pour fonction de produire du lait après l'accouchement) et qui, assemblés, forment des lobes (10 à 20). Des canaux interlobulaires se regroupent pour former un canal galactophore qui conduit le lait jusqu'au mamelon. (35)

Les œstrogènes et la progestérone sont les hormones sexuelles permettant le fonctionnement de la glande mammaire. Les œstrogènes permettent le développement des seins chez la femme au moment de la puberté et occupent un rôle prépondérant au cours de la grossesse. La progestérone elle, permet aux cellules qui composent le sein de se différencier, elle joue un rôle important sur le cycle menstruel puisqu'elle permet de préparer l'utérus à la grossesse avec le développement de la vascularisation de la muqueuse par exemple.

Enfin, de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques parcourent le sein. Il y a les ganglions lymphatiques axillaires (au niveau de l'aisselle), sus-, sous- et infra- claviculaires et enfin, des ganglions mammaires internes au niveau du thorax et autour du sternum. (figure 2) (34)

Le sein se modifie tout au long de la vie d'une femme, en fonction des différentes périodes qu'elle traverse : la puberté, la grossesse, l'allaitement et enfin, la ménopause.

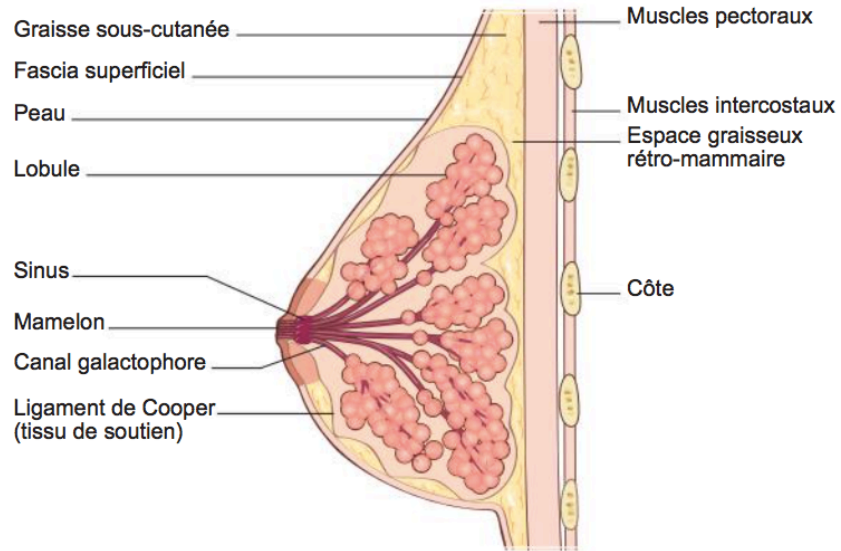


Figure 1 : Coupe para-sagittale schématique passant par le mamelon

(10)

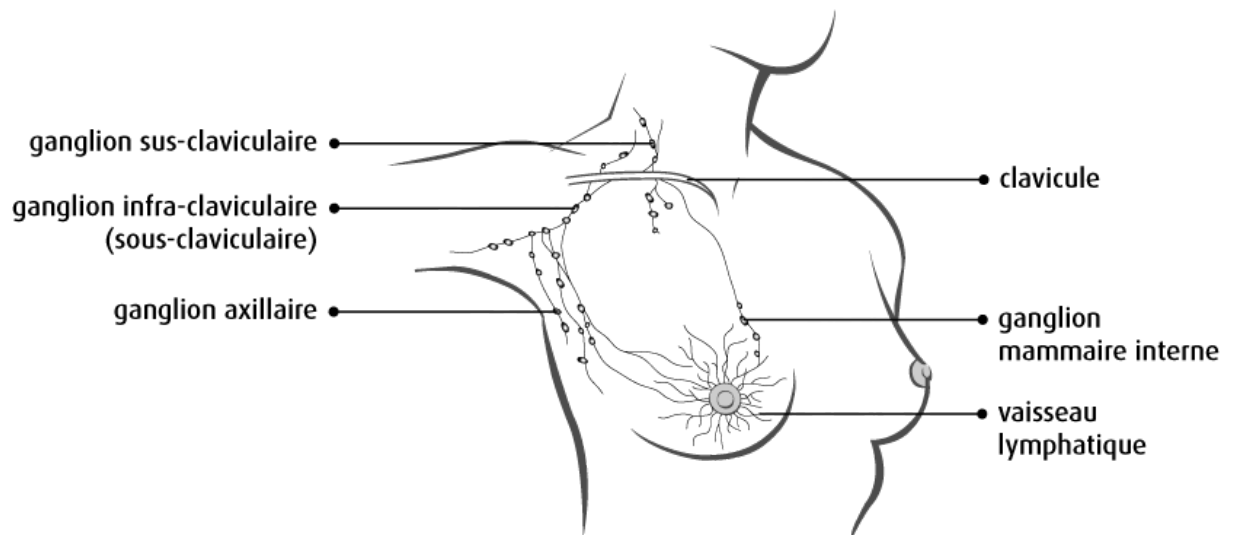


Figure 2 : Ganglions lymphatiques du sein

(36)

Cancérogénèse : mécanisme général

La formation d'un cancer résulte de l'accumulation de nombreuses mutations (37). On appelle « cancérogénèse » le processus de formation (38) qui se déroule en trois étapes : l'initiation, la promotion et la progression (39).

Au cours de l'initiation, l'organisme est exposé au stress oxydatif qui augmente le risque de mutations génétiques. Les processus d'apoptose, prolifération, réparation sont perdus ou endommagés. Des mutations épigénétiques (expression des gènes modifiée mais pas la séquence), interviennent également. L'ensemble des modifications est transmis aux cellules filles, c'est un processus irréversible et seules les cellules initiées sont sensibles à la promotion. (39)

La promotion tumorale est l'étape de prolifération cellulaire. Des « promoteurs de tumeurs » permettent cette prolifération de cellules initiées. Cette étape est réversible et donne naissance à des cellules précancéreuses transformées.

La troisième étape est la progression et implique pour les cellules un comportement plus agressif. Elles deviennent cancéreuses et ont de nombreuses modifications héréditaires génétiques, épigénétiques. Le phénomène d'angiogenèse permet le développement du processus métastatique au cours de cette étape.

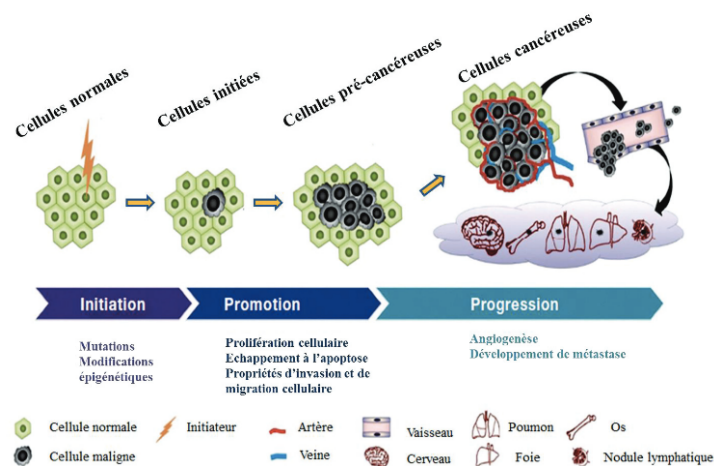


Figure 3 : La cancérogénèse

(40) (39)

Le diagnostic

Les patientes peuvent être prises en charge au stade précoce grâce à un diagnostic qui comporte plusieurs étapes.

L'examen clinique

Cet examen est bilatéral et comparatif. Les seins sont examinés en position debout et couchée. Il y a d'abord, l'inspection à la recherche d'une asymétrie avec augmentation du volume mammaire et/ou un bombement, de signes cutanés (rougeurs, œdèmes) et enfin, d'une rétractation de la peau, d'une invagination, d'un écoulement ou encore d'une maladie de Paget du mamelon (variante rare de carcinome canalaire in situ).

La deuxième étape est la palpation qui s'effectue en position assise et couchée mains à plat en exerçant une pression douce et des mouvements rotatifs qui permettent de faire rouler la glande mammaire sur le grill costal quadrant par quadrant. Il est important d'insister sur le quadrant supéro-externe qui est le lieu privilégié de développement de certaines tumeurs. Enfin, un examen des aires ganglionnaires (axillaires et sus-claviculaires) est réalisé. (10)

Les examens paracliniques

La mammographie

La mammographie est réalisée en position debout et comporte deux incidences, de face (crânio-caudale) et médio-latérale oblique qui permet une visualisation du muscle grand pectoral ainsi que du sillon sous mammaire. Les deux seins sont comparés avec opposition des clichés pris, la densité mammaire est analysée et typée à l'aide d'une classification (types a à d) (figure 5). L'examen permet de localiser, de donner la taille et les caractéristiques d'une éventuelle anomalie avec l'existence ou non de micro calcifications. En conclusion on doit trouver la classification de l'American College of Radiology (classification ACR 0 à 5). (figure 6) (41)(42)(43)

Type a	– Sein presque entièrement graisseux – Graisseux homogène – < 25 % de la glande
Type b	– Persistance de quelques reliquats fibroglandulaires – Graisseux hétérogène – 25 à 50 % de glande
Type c	– Seins denses hétérogènes – 51 à 75 % de glande
Type d	– Seins denses homogènes – > 75 % de glande

Figure 4 : Classification de la densité mammaire

(10)

ACR 0	Classification d'attente, quand des investigations complémentaires sont nécessaires
ACR 1	Mammographie normale
ACR 2	Il existe des anomalies bénignes (c'est-à-dire sans gravité) qui ne nécessitent ni surveillance ni examen complémentaire
ACR 3	Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme (3 ou 6 mois) est conseillée
ACR 4	Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte
ACR 5	Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer

Figure 5 : Classification dérivée de la classification BI-RADS de l'American College of Radiology (ACR)

(10)

L'échographie mammaire

Elle est réalisée en complément de la mammographie mais c'est parfois le seul examen effectué chez les femmes âgées de moins de 30 ans ou enceintes pour lesquelles il est préférable d'éviter les radiations. Elle est particulièrement utile chez les femmes présentant des seins avec une densité importante et peut être réalisée à n'importe quel moment du cycle. (10)

On détermine la taille, la structure interne, la forme, les contours de la tumeur et on recherche une autre localisation. (10) Dans le cas d'une adénopathie suspecte, il est recommandé d'effectuer une échographie axillaire. Celle-ci permet les prélèvements anatomopathologiques et cytopathologiques écho-guidés. (10)

Micro-biopsie et examen anatomopathologique

Les microbiopsies sont réalisées le plus souvent pour les lésions infiltrantes et les macrobiopsies sur les foyers de microcalcification et carcinome in situ. L'examen anatomopathologique de ces biopsies est l'examen qui pose le diagnostic de cancer.

Types de tumeurs

La plupart des cancers diagnostiqués sont des adénocarcinomes bien qu'il existe d'autres tumeurs comme les lymphomes, sarcomes ou encore les métastases mammaires. (44)

On parle de carcinome in situ si les cellules cancéreuses n'ont pas infiltré les canaux et lobules et de carcinome infiltrant ou invasif dans le cas contraire.

Au sein des adénocarcinomes on distingue, les carcinomes infiltrants non spécifiques, les carcinomes canaux infiltrants, les carcinomes lobulaires infiltrants, les carcinomes tubuleux, mucineux, micropapillaires ou encore adénoïdes kystiques. (44)

La biologie moléculaire s'est développée et a permis une classification plus précise des cancers en les classant en sous-types. (45) (46)

On classe les tumeurs en fonction de la présence ou de l'absence des récepteurs hormonaux aux œstrogènes (RE) ou à la progestérone (RP), des récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) et de l'index de prolifération (Ki67). La réponse aux traitements est différente en fonction du type de tumeur. (47) (48)

Il existe 5 sous-types moléculaires de cancer du sein : (49)

- Les tumeurs lumineales A : sous-type le plus commun (50 à 60%), de bas grade, de bon pronostic. Ces tumeurs présentent des taux de récepteurs hormonaux élevés (RE+ et/ou RP+), un profil HER2 négatif ainsi qu'un index de prolifération Ki67 bas.
- Les tumeurs lumineales B : elles représentent entre 15 et 20% des cancers, de plus haut grade que les tumeurs lumineales A et de pronostic intermédiaire avec un risque de récurrence plus élevé. Elles expriment en général les récepteurs hormonaux (RE+ et/ou RP+ mais un faible pourcentage sont RE-), un profil HER2 positif ou négatif avec un index de prolifération Ki67 élevé.

- Les tumeurs HER2 “like” ou HER “enrichies” : elles représentent entre 15 et 20% des tumeurs. De haut grade, plus agressives, elles présentent une négativité pour les récepteurs hormonaux ou des taux assez faibles. Leur pronostic est péjoratif.
- Les tumeurs dites « basal like » : ce sont entre 10 et 20% des tumeurs, ce sont souvent des tumeurs « triples négatives » avec une négativité pour les récepteurs hormonaux ainsi que pour HER2. Elles sont pour la plupart agressives et de pronostic péjoratif.
- Les tumeurs « Claudin-low » : les dernières tumeurs à avoir été ajoutées à la classification initiale. Elles représentent entre 12 et 14% des cancers du sein et sont triples négatives avec un pronostic péjoratif.

Sous-type	Incidence	IHC	Pronostic
Luminal A	50–60 %	RE+ et/ou RP+ Her2 négatif Ki67 bas	Bon
Luminal B	15 %	RE+ et/ou RP+ Her2 négatif Ki67 élevé	Intermédiaire
Basal like	10–20 %	RE+ et/ou RP+ Her2 positif RE négatif RP négatif Her2 négatif	Péjoratif
Her2 positif	15–20 %	RE négatif RP négatif Her 2 surexprimé ou amplifié	Péjoratif
Claudin low	12–14 %	RE négatif RP négatif Her2 négatif	Péjoratif

Figure 6 : Caractéristiques des sous-types moléculaires de cancer du sein

(49)

Bilan d’extension

Il a pour but de rechercher des localisations secondaires du cancer, il peut être réalisé avant la chirurgie ou dans la période postopératoire immédiate. Il n’y a pas de véritable recommandation, il faut tenir compte de l’état clinique et des facteurs pronostiques mais les patientes présentant des tumeurs de stades pT3, pT4 ou avec des ganglions positifs sont plus à risque. (50)

En pratique courante, le bilan d’extension peut comprendre une radiographie pulmonaire, une échographie abdominale et une scintigraphie osseuse. La deuxième option consiste à effectuer un scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) et une scintigraphie osseuse. Sinon un PET-scanner peut être réalisé. Les marqueurs tumoraux sont également dosés (CA 15-3). (50)

Le stade tumoral : la classification TNM

Les cancers sont classés selon leur extension anatomique, la classification TNM a été créée par P.Denoix et proposée dans le cancer du sein en 1959 (51). Des révisions sont publiées par les collèges d'experts de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC). La dernière étant celle parue en 2017 (8ème édition) (52). Il y a le stade pré-thérapeutique qui est désigné par cTNM, « c » étant l'aspect à l'examen clinique et le stade anatomo-pathologique ou post-chirurgical pTNM, « p » étant l'aspect au microscope en anatomo-pathologie. Pour une estimation plus juste du pronostic il convient d'utiliser préférentiellement pTNM (51). Cette classification est basée sur trois critères anatomiques T (Tumor = tumeur), N (Node = ganglion) et M (metastasis = métastases).

T = Tumor = tumeur primaire, lettre T suivie d'une ou deux lettre(s) ou d'un chiffre de 0 à 4

N = Node = ganglion, évaluation de l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux

M = Metastasis = métastases

STADE	TUMEUR (T)	GANGLIONS (N)	Métastase (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1		
IIA	T0	N1	
	T1	N1	
IIB	T2	N0	
	T2	N1	
IIIA	T3	N0	
	T0	N2	
	T1	N2	
	T2	N2	
	T3	N1	
IIIB	T3	N2	
	T4	N0	
	T4	N1	
IIIC	T4	N2	
	Tout T	N3	
IV	Tout T	Tout N	M1

Figure 7 : Stadification T.N.M AJCC 8^{ème} édition

(50)

Le grade histologique : SBR

Une première classification basée sur trois critères histologiques différents a été inventée par Scarff, Bloom et Richardson (classification SBR). Elle a été modifiée par Elston et Ellis (EE).

Les trois critères auxquels on s'intéresse sont : l'architecture cellulaire, la forme du noyau et enfin le nombre de cellules en division, c'est l'activité mitotique. Chaque critère est coté de 1 à 3. On parlera d'un grade I si on obtient un score égal à 3, 4 ou 5, d'un grade II si le score est 6 ou 7 et enfin d'un grade III si le score est égal à 8 ou 9. Une tumeur de grade I étant moins agressive qu'une tumeur de grade III. (53)

	EE		SBR	
Formation de glandes (architecture)	> 75 %	score 1	100 %	score 1
	10 à 75 %	score 2	99 % à 1 %	score 2
	< 10 %	score 3	0 %	score 3
Pléiomorphisme (nucléaire)	Léger	score 1	idem	
		Modéré	score 2	
		Marqué	score 3	
Nombre de mitoses	Score de 1 à 3 (nombre dépendant du modèle de microscope)		à l'objectif × 40	
		0 à 1	score 1	
		2	score 2	
		3 ou plus	score 3	

Figure 8 : Comparaison des classifications de Scarff, Bloom et Richardson (classification SBR) et d'Elston et Ellis (EE)

(54)

Prise en charge du cancer du sein au stade précoce

Place de la réunion de concertation pluridisciplinaire

Depuis le premier plan cancer en 2004, l'Institut National du Cancer (INCA) a structuré la prise en charge du cancer autour de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Avec le dispositif d'annonce, elle fait partie de la pierre angulaire d'un bon traitement du cancer. Elle réunit les différents acteurs de soins (chirurgien, oncologue, radiologue, oncologue radiothérapeute, pharmacien...) de manière régulière. Chaque dossier discuté fait l'objet d'une fiche de synthèse adressée au médecin traitant. Les décisions de la RCP suivent des référentiels nationaux et internationaux qui sont régulièrement mis à jour et validés. La stratégie thérapeutique prend en compte les facteurs pronostiques cliniques et anatomopathologiques issus des données de la littérature. Elle est adaptée à chaque patiente. Ainsi, dans le cancer du sein les principaux critères pris en compte sont la taille tumorale (T), l'envahissement ganglionnaire, le type histologique, le grade SBR, le statut des récepteurs hormonaux, le statut HER2 et l'indice de prolifération cellulaire Ki67.

La chirurgie

La chirurgie est le plus souvent réalisée au début de la prise en charge. Parfois, un traitement par chimiothérapie première dit « néo-adjuvant » est effectué avant la chirurgie chez des patientes relevant d'une chimiothérapie sur les critères histo-pronostiques. Son objectif est de faciliter un traitement conservateur en permettant la réduction de taille d'une volumineuse tumeur (55) et de diminuer le risque de rechute chez les patientes avec un envahissement ganglionnaire.

Deux types d'intervention sont possibles : une chirurgie conservatrice, appelée « tumorectomie » ou « segmentectomie ». La tumeur ainsi qu'une partie des tissus autour sont retirés. Si ce n'est pas possible, on pratique une chirurgie non conservatrice appelée « mastectomie ». C'est la technique de Patey qui est la technique de référence, elle consiste en une ablation totale du sein (mamelon et aréole compris) pour un contrôle local de la maladie

ainsi qu'en une ablation du ganglion axillaire pour un contrôle locorégional. Par la suite, les patientes ont accès à différentes techniques de reconstruction. (55)

En fonction de la ou des tumeur(s) présente(s) et de l'infiltration des tissus, la patiente subit ou non un curage ganglionnaire afin de réduire les risques de récurrence (55). La technique utilisée est celle du ganglion sentinelle. Elle consiste à retirer le premier ganglion qui draine la tumeur et en fonction de l'atteinte ou non de celui-ci on réalise un curage complet. (56)

La radiothérapie

C'est un traitement locorégional qui peut être associé à la chirurgie, on parle de radiothérapie adjuvante. Elle diminue le risque de récurrence locale. Après chirurgie conservatrice pour les carcinomes in situ et les carcinomes infiltrants, il y a une irradiation systématique de la glande mammaire. L'irradiation partielle du sein se fait dans certains cas particuliers. (57)

Pour les patientes présentant des cancers de stades 3 et 4 après chirurgie conservatrice, il est recommandé de réaliser une irradiation pariétale, quel que soit l'envahissement des ganglions. L'irradiation des aires ganglionnaires est discutée en fonction du stade, de l'envahissement ganglionnaire, du curage chirurgical réalisé ou non avant. En fonction de l'âge de la patiente, on peut apporter un complément d'irradiation sur le lit tumoral. (57)

On peut choisir de traiter différentes zones comme la glande mammaire, le lit tumoral, la paroi thoracique, les ganglions (58). La zone à traiter est repérée par imagerie. On effectue une dosimétrie pour déterminer la dose que la patiente va recevoir et sa répartition.

Les effets indésirables de la radiothérapie existent et sont fréquemment présents comme la radioépidermite, la dysphagie, le lymphœdème ou encore le poumon radique.

Thérapeutique médicamenteuse

Bilan pré-thérapeutique

Avant la chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante les patientes subissent un examen clinique, anamnèse, bilan biologique complet (fonction rénale, hépatique, NFS plaquettes, hémostase, calcémie, albuminémie), évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) avant les anthracyclines et/ou anti HER2, les sérologies hépatites B et C. Il y a également la pose d'une chambre implantable et vaccinations antigrippale et anti-pneumococcique. (50)

La chimiothérapie

La chimiothérapie peut avoir lieu avant une chirurgie elle est dite « néo-adjuvante » ou après, c'est une chimiothérapie adjuvante. Le choix du traitement va dépendre du cancer présenté, de son stade, de l'état général et de la volonté de la patiente ainsi que de la balance bénéfice-risque. La chimiothérapie néo-adjuvante va être mise en place pour rendre une tumeur opérable, réduire sa taille, éviter les récurrences à distance en éliminant une éventuelle maladie micro métastatique ou encore pour appréhender la sensibilité de la tumeur au traitement. (59) (60) (61) Sa réussite est évaluée sur la taille tumorale post opératoire ou en fonction du pourcentage de cellules tumorales viables. A partir de ces éléments est déterminée la réponse complète histologique c'est à dire l'absence de tumeur résiduelle. La survie sans rechute ou la survie globale sont directement reliées à la réponse complète histologique (RCH).

La chimiothérapie adjuvante vise à réduire le risque de récurrence à distance et à faire baisser le taux de mortalité des patientes, indépendamment du statut ganglionnaire de la maladie, de l'expression ou non des récepteurs hormonaux et de la taille de la tumeur. (62) (63)

Le traitement standard adjuvant actuel est une association séquentielle d'une anthracycline avec du cyclophosphamide puis d'un taxane (64) (65). Historiquement, le protocole contenait du 5-fluorouracile associé à une anthracycline et au cyclophosphamide. En cas de contre-indication aux anthracyclines, l'association taxanes et cyclophosphamide est une option pour traiter les patientes (66). Le traitement comporte 4 à 8 cycles de chimiothérapie, espacés de 2 (schéma dose-dense) ou 3 semaines (67). Les schémas dose-dense sont utilisés en néo adjuvant ou en adjuvant selon l'âge de la patiente, son état général, la taille et le grade de la tumeur. On privilégie les tumeurs triples négatives et celles de mauvais pronostic (haut risque de récurrence).

Une étude publiée en 2019 par l'Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) a montré qu'en augmentant la dose intensité de la chimiothérapie adjuvante et en administrant les traitements de manière séquentielle on réduisait le risque de récurrence et le nombre de décès sur une période de 10 ans, sans augmenter la mortalité due à d'autres facteurs (68).

Les molécules et protocoles

- Les molécules et leurs effets indésirables
 - **Les anthracyclines**

Ce sont des agents intercalants sur le brin d'ADN et des inhibiteurs de topoisomérase II qui conduisent à l'apoptose cellulaire. Ces molécules interfèrent avec la division cellulaire (69). Les anthracyclines utilisées fréquemment dans le cancer du sein sont l'épirubicine (E), la doxorubicine (appelée également adriamycine) (A) et la farmorubicine.

Les patientes sont traitées selon des schémas utilisant l'épirubicine (en association avec le cyclophosphamide) à une posologie de 90 mg/m² toutes les 2 semaines ou bien à 100 mg/m² toutes les 3 semaines. L'adriamycine est utilisée (en association avec le cyclophosphamide) à une posologie de 60 mg/m² toutes les 2 ou 3 semaines. Les anthracyclines sont indiquées pour une durée de traitement de 3 à 4 cycles.

Les effets indésirables sont connus. Il existe une toxicité aiguë avec un trouble du rythme et de la conduction cardiaque (tachycardie sinusale, trouble de la repolarisation, arythmies, allongement de l'intervalle QT...), une myo-péricardite ou encore une insuffisance cardiaque transitoire (69) (70). Cette toxicité est réversible et non dose dépendante. Une toxicité tardive peut survenir 10 à 20 ans après le traitement reçu. Celle-ci est irréversible et dose-dépendante. Les patientes vont présenter à terme, une insuffisance cardiaque.

Les facteurs de risque de cardio-toxicité sont la dose cumulative (farmorubicine et épirubicine 900 mg/m² (71), doxorubicine 450 mg/m² (72)), le délai d'exposition, le sexe féminin, un épisode d'insuffisance cardiaque durant la chimiothérapie, certains facteurs génétiques (73). D'autres effets indésirables sont identifiés comme les toxicités hématologique (anémie, leuco/neutropénie, thrombopénie), digestive (nausées, vomissements, diarrhées, mucites) ou

cutanée comme l'alopecie (74) (75). L'épirubicine ferait partie des anthracyclines les moins toxiques (76).

- **Les alkylants**

L'agent utilisé est le cyclophosphamide (ENDOXAN®) (C), il appartient à la famille des moutardes à l'azote. Il agit après modification sous forme d'un métabolite actif en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire des radicaux alcoyles. L'interaction avec l'ADN est directe avec une inhibition de la transcription et de la réplication.

La tolérance est marquée par une myélosuppression très fréquente avec leucopénie et neutropénie fébrile ou non, des infections, une hyperthermie, une immunosuppression, une inflammation des muqueuses, une fonction hépatique perturbée, l'alopecie, des cystites et des micro-hématuries (toxicité vésicale connue avec l'acroléine).

Il est utilisé en néoadjuvant et adjuvant dans les cancers du sein triple négatifs, HER2+, luminaux B RH+ et HER2- pour des schémas de 3 à 8 cycles, en dose dense toutes les deux semaines ou toutes les trois semaines à une posologie de 500 mg/m² ou 600 mg/m².

- **Les taxanes**

Ce sont des poisons du fuseau mitotique qui se fixent à la tubuline et inhibent la polymérisation entraînant ainsi un blocage de la cellule en mitose et une apoptose cellulaire. Les deux molécules utilisées dans le cancer du sein sont le paclitaxel (TAXOL®) et le docétaxel (TAXOTÈRE®).

Les principaux effets indésirables sont identifiés avec notamment les entérocolites associées à une neutropénie fébrile (fréquence plus élevée chez les patientes traitées par le docétaxel), les neutropénies fébriles (essentiellement avec les schémas associant docétaxel et cyclophosphamide ou docétaxel, carboplatine et trastuzumab), les neuropathies, les atteintes hépatiques ou encore les réactions d'hypersensibilité. Des diarrhées, nausées, vomissements et stomatites de grade 3 et 4 sont plus fréquemment retrouvés avec le docétaxel. Une insuffisance hépatique (insuffisance hépatocellulaire), rénale ou les traitements au long cours de la patiente peuvent favoriser l'apparition de ces effets indésirables. (77)

Le paclitaxel est souvent utilisé, en France, après les anthracyclines et les alkylants en perfusion hebdomadaire à 80 mg/m², le traitement comporte en général 12 injections.

Le docétaxel a été progressivement délaissé au profit du paclitaxel hebdomadaire (78), il est réservé à certaines situations comme par exemple lors d'une contre-indication aux anthracyclines, en association au cyclophosphamide à une posologie de 75 mg/m².

- **Les sels de platine :**

Le carboplatine est le sel de platine utilisé dans le cancer du sein en phase précoce, la molécule se fixe à l'ADN entraînant une inhibition de la réplication et de la séparation ultérieure de l'ADN.

La toxicité est essentiellement hématologique notamment avec une thrombopénie qui peut être profonde et prolongée. (79)

Le carboplatine est utilisé en situation néoadjuvante (80,81) dans les tumeurs triple négatives associé au paclitaxel toutes les trois semaines, AUC 5 et en adjuvant dans les tumeurs HER2+++ si contre-indication ou exposition antérieure aux anthracyclines, associé au docétaxel, AUC 5. Cependant, la dernière publication concernant la prise en charge du cancer du sein chez la femme jeune affirme que des données manquent pour conseiller une utilisation des dérivés du platine. (67)

- **Les antimétabolites :**

Le 5-fluorouracile (5-fu) est la molécule qui était historiquement utilisée dans la prise en charge en phase précoce. C'est un anticancéreux, antimétabolites de la famille des fluoropyrimidines. Il y a une inhibition de la synthèse d'ADN et des erreurs de lecture. Les protocoles utilisant le 5-fu ne sont plus aux recommandations officielles, il a été montré que l'ajout du 5-fluorouracile au schéma E-C-P séquentiel n'améliorait pas la survie sans maladie. (82)

Les thérapies ciblées

Les médicaments utilisés sont :

- Le trastuzumab (HERCEPTIN®)
- Le pertuzumab (PERJETA®)

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de la classe des IgG1. Il est dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain, à activité tyrosine kinase, qu'on appelle couramment « HER2 ». Il empêche son activation et les réactions kinases dépendantes qui en découlent. Il est administré par voie sous cutanée dans le traitement du cancer du sein. Les patientes en situation adjuvante reçoivent en moyenne 18 injections espacées de 3 semaines. Son bénéfice a été démontré par de nombreux essais (83) (84) (85) (86). Le trastuzumab a été testé en situation néo-adjuvante, il permet d'augmenter le taux de réponse au traitement et d'augmenter la survie sans évènement (87) (88).

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé qui cible la partie extracellulaire de HER2 et inhibe la dimérisation de HER2 et 3. Il est utilisé en situations néoadjuvante et adjuvante dans les tumeurs HER2+. Le pertuzumab a l'AMM mais pas de remboursement actuellement donc non disponible en France.

- Les différents protocoles : Résumé

Situation néoadjuvante (50)

Tumeurs triple négatives :

- Association A + C 60 ou E + C 90 4 cycles (schéma dose dense possible) suivis de 12 paclitaxel 80 mg/m² hebdomadaires
- Association A + C 60 ou E + C 100 toutes les 3 semaines, 4 cycles suivis de 12 paclitaxel hebdomadaires +/- carboplatine AUC 5 toutes les 3 semaines si forme agressive.

Tumeurs HER2 +++ :

- Association A + C 60 ou E + C 100, 3 ou 4 cycles suivis de 3 ou 4 cycles de taxanes + trastuzumab (+ pertuzumab, AMM reçue mais pas de remboursement donc indisponible pour le moment en France).
- Si contre-indication aux anthracyclines ou exposition antérieure, docétaxel 75 mg/m² + C 600 mg/m² + trastuzumab 4-6 cycles ou docétaxel 75 mg/m² + carboplatine AUC 5 + trastuzumab

NB : schémas dose dense en option possible

Tumeurs lumineales B RH+ HER2- :

- A + C 60 ou E + C 100, 3 ou 4 cycles puis docétaxel 3 ou 4 cycles ou 12 paclitaxel hebdomadaires
- Si contre-indication aux anthracyclines, docétaxel 75 mg/m² + C 600 mg/m²

NB : schémas dose dense en option possible

Situation adjuvante (50)

Tumeurs triple négatives :

- Schéma dose dense, association A + C 60 ou E + C 90 puis 12 paclitaxel 80 mg/m² hebdomadaires.
- Option 1 : E + C standard tous les 21 jours, 3 ou 4 cycles puis taxane 3 ou 4 cycles.
- Option 2 : docétaxel + C 4 cycles (séquentiel et/ou schéma dose dense)

Tumeurs HER2 +++ :

- Association A + C 60 ou E + C 100 puis 3 ou 4 cycles de taxanes + trastuzumab (+ pertuzumab, AMM reçue mais pas de remboursement donc indisponible pour le moment en France).
- Association 12 paclitaxel 80 mg/m² hebdomadaires + trastuzumab
- Si contre-indication aux anthracyclines ou exposition antérieure, docétaxel 75 mg/m² + C 600 mg/m² + trastuzumab 4-6 cycles ou docétaxel 75 mg/m² + carboplatine AUC 5 + trastuzumab

NB : schéma dose dense en option

- Option : docétaxel + C 4 cycles (séquentiel en option) + trastuzumab

Tumeurs lumineales B RH+ HER2- :

- Association A + C 60 ou E + C 100 3 ou 4 cycles puis docétaxel tous les 21 jours 3 ou 4 cycles ou 12 paclitaxel 80 mg/m² hebdomadaires
- Association docétaxel + C 4 cycles

NB : schéma dose dense en option

- Association docétaxel + C 4 ou 6 cycles
- Si contre-indication aux taxanes E + C 100 6 cycles
- Si exposition aux anthracyclines, association CMF – taxanes

L'hormonothérapie adjuvante

Dans la prise en charge des cancers hormono-dépendants il est possible d'inhiber la production d'œstrogènes en bloquant l'aromatase (létrozole, anastrozole, exemestane) ou en supprimant la fonction ovarienne avec des analogues de la LHRH (goséréline, leuproréline). Il est également possible de cibler le récepteur aux œstrogènes (tamoxifène, torémifène et fulvestrant).

Le statut hormonal de la patiente est pris en compte. Chez la femme non ménopausée, le traitement de référence est le tamoxifène, antagoniste compétitif des récepteurs aux œstrogènes situés au niveau des seins mais également un agoniste des récepteurs situés au niveau des os, de l'utérus (avec un risque légèrement augmenté de cancer du col de l'utérus (89)). Les patientes peuvent présenter des bouffées vasomotrices, des troubles digestifs, une plus grande fatigue, des myalgies et arthralgies ainsi qu'une prise de poids (90). Le tamoxifène est instauré en fin de radiothérapie puisqu'un risque de majoration de la toxicité pulmonaire et cutanée existe (91), contrairement aux anti-aromatases. (92)

Le tamoxifène diminue le risque de rechute, il est recommandé pour une durée de 5 ans et diminue les récurrences ainsi que le taux de mortalité. (93) Des études ont montré un bénéfice pour les patientes traitées pendant 10 ans. (89)(94)(95) L'autre option est d'associer la suppression ovarienne avec l'exemestane ou le tamoxifène. (96)

Chez la femme ménopausée, les anti-aromatases constituent le traitement de référence et sont prescrits pour inhiber la synthèse d'origine extra-ovarienne. (97) Les patientes traitées présentent des bouffées de chaleur, des arthralgies, une plus grande fatigue, un risque plus important d'ostéoporose (bilan avant traitement et surveillance).

Le traitement par anti-aromatase est prescrit pour 5 ans mais il est possible de faire un traitement séquentiel avec un anti-aromatase pendant 2,5 ans et le tamoxifène ensuite pour 2,5 ans ou le tamoxifène seul pendant 5 ans si la patiente est intolérante aux anti-aromatase. (50)

La chimiotoxicité

Les anticancéreux utilisés dans les protocoles sont plus ou moins bien tolérés en fonction de la dose, des associations à d'autres molécules et des patientes traitées. Afin de classer les effets indésirables (EI), une échelle a été établie. Les critères CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (Annexe 4) sont largement utilisés en pratique clinique et permettent de classer par type et de grader (de 1 à 5) les effets indésirables présentés par les patientes. (98)

Les grades sont les suivants :

- Grade 1 : Léger → asymptomatique ou symptômes légers / diagnostic à l'examen clinique uniquement ne nécessitant pas de traitement.
- Grade 2 : Modéré → nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif / interférant avec les activités de la vie quotidienne.
- Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital, indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation / invalidant / interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.
- Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital nécessitant une prise en charge en urgence.
- Grade 5 : Décès lié à l'EI. Le grade 5 n'est pas disponible pour tous les EIs.

Gestion des toxicités

Il existe différents types d'effets indésirables rencontrés. Les effets indésirables réversibles et dose-dépendants pour lesquels le praticien adapte en général la posologie à la cure suivante, les effets indésirables lentement réversibles ou non réversibles pour lesquels il est conseillé de ne plus utiliser l'agent cytotoxique mis en cause et enfin, les effets indésirables imprévisibles, non dose dépendants et potentiellement létaux qui contre indiquent l'agent cytotoxique formellement.

La gestion des toxicités peut se faire à priori avec un traitement prophylactique comme des antiémétiques, avec un plafonnement des doses reçues (mais il n'existe pas de véritable consensus à ce sujet) et enfin, en limitant la surface corporelle à 2m² pour le calcul des doses. La dernière option étant réservée à une population en surpoids ou obèse.

Concernant le plafonnement des doses dans le cadre de la prise en charge du cancer du sein. Les doses cumulatives des molécules utilisées sont résumées dans le tableau suivant :

Molécule	Dose maximale
Doxorubicine	550 mg/m ²
Epirubicine	900 mg/m ²
Docétaxel	800 mg/m ²
Paclitaxel	1000 mg/m ²

Tableau 1 : Doses maximales des anthracyclines et des taxanes

(99)

Une gestion des toxicités à posteriori est également possible avec une évaluation à la cure suivante et adaptation de la dose qui sera maintenue ou pour la suite du traitement.

Pharmacologie des molécules

Les effets des anticancéreux sont davantage corrélés aux concentrations plasmatiques qu'à la dose administrée, cela est dû à la variabilité pharmacocinétique interindividuelle.

Étapes et paramètres pharmacocinétiques

La pharmacocinétique correspond à l'étude du devenir du médicament dans l'organisme (100). Il existe 3 compartiments (vasculaire, intracellulaire et extracellulaire) et 4 étapes définissent la pharmacocinétique : l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination.

Immédiatement après avoir été administré, libéré et dissolu, le médicament subit une première étape, c'est l'absorption. Elle correspond au passage du médicament de la voie d'administration à la circulation générale et est caractérisée par la biodisponibilité (F), la concentration maximale (Cmax) et le temps pour obtenir la concentration maximale (Tmax).

L'estomac et l'intestin sont les deux sites au sein desquels le médicament est absorbé. Le principe actif est solubilisé dans le tube digestif, passe à travers l'épithélium intestinal, il est ensuite métabolisé à deux niveaux (intestinales et hépatiques). La lipophilie joue considérablement sur l'absorption du médicament et constitue un facteur limitant tout comme le pka (pour les acides et les bases faibles) et le coefficient de partage de la molécule.

La biodisponibilité (F) est exprimée de 0 à 100%, elle correspond à la fraction de dose administrée qui atteint la circulation systémique et la vitesse à laquelle elle l'atteint. Les anticancéreux utilisés dans le traitement du cancer du sein sont pour la plupart administrés par voie intraveineuse et ont de ce fait, une biodisponibilité de 100%. Enfin, il y a différents mécanismes d'absorption qui sont identifiés : la diffusion passive (via un gradient de concentration), le transport actif (contre un gradient de concentration) et la diffusion facilitée.

Pour résumer, l'absorption est influencée par différents paramètres liés au médicament lui-même (pka, hydro/liposolubilité, taille et morphologie de la molécule, forme galénique) ou liés au patient (pH digestif, vitesse de vidange gastrique, motilité et surface intestinale, l'alimentation, la prise simultanée d'autres médicaments, l'âge et les pathologies associées).

La deuxième étape par laquelle passe un médicament est la distribution aux organes et compartiments liquidiens de l'individu. Le paramètre principal est le volume de distribution (Vd) qui est la relation entre la quantité de médicament et sa concentration dans le milieu choisi (plus le Vd est élevé, plus le principe actif diffuse dans l'organisme). Les deux paramètres qui influencent le plus le volume de distribution sont la liaison aux protéines plasmatiques et la

lipophilie. Il faut également prendre en compte la forme active ou fraction libre plasmatique (fu) du médicament, dont la modification est susceptible d'entraîner une modification du volume de distribution (sauf dans le cas des molécules hydrosolubles qui ne se lient pas ou peu aux protéines plasmatiques). L'intérêt est grand surtout pour les médicaments à marge thérapeutique étroite comme les anticancéreux. En cas d'hypoalbuminémie par exemple, la fraction libre des anticancéreux augmente, pouvant entraîner une toxicité plus importante. Pour résumer, la distribution est la capacité de la molécule à se fixer aux tissus de l'organisme.

La métabolisation du médicament est la troisième étape. Elle se déroule essentiellement au niveau hépatique, siège de la biotransformation du médicament. Le principe actif est transformé en métabolites inactifs, toxiques et actifs. Il existe deux grands types de réactions :

- Fonctionnalisation (phase I) avec ajout possible de groupements par réactions d'hydrolyse, réduction ou oxydation.
- Conjugaison (phase II) avec transfert de molécules polaires sur le médicament ou ses métabolites.

Cette étape dépend de situations pathologiques particulières, de l'âge, des comorbidités, des interactions médicamenteuses, de facteurs environnementaux mais également, du polymorphisme génétique au niveau des gènes codant pour les enzymes responsables de la biotransformation. Des individus expriment des cytochromes de façon plus ou moins importante que la population générale avec des conséquences sur l'exposition au principe actif et les effets indésirables plus graves en cas de surdosage par exemple.

La dernière étape est l'élimination, le médicament est éliminé par métabolisation et/ou excrétion. Les organes mis en jeu sont le foie et les reins principalement avec des clairances d'élimination qui leur sont propres. La clairance est la capacité de l'organe à épurer un volume de fluide par unité de temps, la clairance totale est égale à la somme de la clairance rénale et de la clairance hépatique.

$$Cl_{\text{totale}} = Cl_{\text{rénale}} + Cl_{\text{hépatique}}$$

Pharmacocinétique des anticancéreux

Les anticancéreux sont des médicaments à marge thérapeutique étroite (99,100), ce qui signifie que la dose minimale efficace et la dose toxique sont proches. Ils possèdent pour la plupart un index chimiothérapique (le rapport entre la dose efficace et la dose létale) proche de 1. (103)

L'effet anti-tumoral des traitements est obtenu à des doses efficaces qui s'accompagnent d'effets indésirables plus ou moins graves. Le but étant de traiter de manière efficace avec une tolérance la plus correcte possible. (104)

Pour l'administration des anticancéreux on privilégie la voie intraveineuse qui garantit une biodisponibilité maximale (100%) et évite le problème de l'observance. On obtient une concentration stable lorsque l'équilibre est atteint sans dépasser le seuil de concentration toxique. (105)

Pour connaître la concentration plasmatique on peut utiliser l'aire sous la courbe (ASC) ou area under the curve en anglais (AUC). Elle dépend de la dose et de la clairance d'élimination du médicament. C'est le reflet de la quantité de principe actif (PA) ayant été absorbée par l'organisme pendant une durée déterminée.

$$\text{ASC} = \text{dose/clairance}$$

	VA/A	D	M	E
LES ANTHRACYCLINES				
Epirubicine PK linéaire	IV F 100%	Libération importante dans les tissus et érythrocytes : [C] sang total = 2* [C] plasmatique Vd = 15 à 25 L/Kg (106) Fixation albumine forte Faiblement lipophile (107)	Hépatique (réduction, conjugaison, hydrolyse, oxydoréduction) Métabolite principal : Epirubicinol	Biliaire 60%, urinaire 27%, autres 13% Décroissance triphasique T _{1/2} (1) = 5 min T _{1/2} (2) = 1h T _{1/2} (3) = 20 à 40h
Farmorubicine (chlorhydrate d'épirubicine) PK linéaire (posologies de 60 à 150 mg/m ²)	IV F 100%	Libération importante dans les tissus et érythrocytes : [C] sang total = 2* [C] plasmatique Vd = 15 à 25 L/Kg (106) Fixation albumine forte Faiblement lipophile	Hépatique	Biliaire Urinaire Décroissance triphasique T _{1/2} (1) = 5 min T _{1/2} (2) = 1h T _{1/2} (3) = 20 à 40h
Doxorubicine	IV F 100%	LPP forte Vd 20-30 L/Kg Faiblement lipophile (107,108)	Hépatique CYP450 3A4 CYP450 2D6	Décroissance triphasique T _{1/2(1)} = 5 min T _{1/2(2)} = 1h T _{1/2(3)} = 24 à 48h Élimination biliaire 40-50% et urinaire (forme inchangée) 5-20%
LES ALKYLANTS				
Cyclophosphamide (ENDOXAN®)	IV F 100%	Forme inchangée LPP faible Métabolites 52 à 60% Passage BHE Vd 34.6 L/Kg (109)	Prodrogue inactive Hépatique (hydroxylation) Métabolite actif : moutarde phosphoramide	Urinaire sous forme de métabolites (5 à 20% sous forme inchangée) T _{1/2} = 6 à 10h (110,111)
LES TAXANES				
Paclitaxel (TAXOL®) PK non linéaire Données PK pour des posologies 135 ou 175 mg/m ² toutes les 3 semaines	IV F 100%	Vd variable de 198 à 688 L/m ² Liaison forte aux LPP, albumine et AAG Lipophile (112)	Hépatique (hydroxylation) CYP450 2C8 CYP450 3A4/5 Substrat Pgp	Décroissance biphasique T _{1/2} variable de 3h à 52,7h Élimination hépatique, biliaire et urinaire (faible mais variable de 1.3 à 12.6%)
Docétaxel (TAXOTÈRE®) PK linéaire de 35 à 100 mg/m ² (113)	IV F 100%	Vd = 82 – 149 L/m ² (113) Lipophile (114)	Métabolisé sous forme inactive CYP450 3A4/5 Substrat Pgp	Élimination majoritairement fécale et urinaire (faible environ 6%) T _{1/2} = 15,6 à 18h (113)
LES SELS DE PLATINE				
Carboplatine PK linéaire pour des posologies de 300 à 500 mg/m ²	IV F 100%	LPP forte	Hydrolyse	Urinaire 65-70% sous forme inchangée T _{1/2} = 5 jours
LES ANTIMÉTABOLITES				
5-Fluorouracile PK non linéaire	IV F 100%	Importante et rapide dans les tissus à croissance rapide (moelle, muqueuse intestinale) + LCR LPP faible	Hépatique 80% Voie anabolique → TYMP, OPRT Voie catabolique → substrat DPD	Urinaire sous forme inchangée faible <10% Respiratoire 60 à 80%

VA = Voie d'administration A= Administration D=Distribution M = Métabolisme E=Élimination F = biodisponibilité / IV = intraveineux / Vd = volume de distribution / LPP = liaison aux protéines plasmatiques / BHE : barrière hémato encéphalique / Pgp = glycoprotéine P / AAG = alpha1-glycoprotéine acide / LCR = liquide céphalo-rachidien / DPD = dihydropyrimidine déshydrogénase / TYMP = Thymidine Phosphorylase/ OPRT = Orotate Phosphoribosyltransférase

Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques des anti-cancéreux utilisés dans la prise en charge du cancer du sein en phase précoce (74,75,77,79,115–117)

Au regard des données pharmacocinétiques que nous avons, on peut s'attendre chez le patient obèse à observer par exemple une augmentation du volume de distribution pour les molécules lipophiles. Par extension on peut s'attendre à une exposition plus importante à certaines molécules et donc à une tolérance plus difficile.

Nous pouvons également nous interroger sur l'efficacité du traitement et la tolérance chez le patient obèse des molécules fortement métabolisées par les cytochromes hépatiques 450 3A4, 2D6 par exemple comme la doxorubicine et les taxanes puisque l'obésité modifie l'activité de certains cytochromes.

Enfin, on constate l'importance de la liaison aux protéines plasmatiques et/ou à l'albumine de certaines molécules. On peut s'attendre à de véritables modifications d'efficacité et de tolérance entre les patientes obèses dénutries et non dénutries.

L'obésité

Généralités et données de la littérature

Épidémiologie

L'obésité est une maladie chronique. Elle correspond à un excès de masse grasse associé à une modification du tissu adipeux. Cette pathologie est multifactorielle puisqu'elle résulte de l'intrication de différents facteurs que sont : l'alimentation, les prédispositions génétiques et épigénétiques ainsi que l'environnement. C'est un véritable problème et enjeu majeur de santé publique avec en France plus de 17% des adultes concernés et dans le monde, 13% d'adultes obèses. (46) Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), depuis 1975 le nombre de cas a presque triplé. En 2016, on dénombrait déjà 650 millions d'obèses. (119) Le surpoids et l'obésité sont reconnus comme la cinquième cause de mortalité dans le monde. (120)

Physiopathologie, diagnostic et comorbidités

Physiopathologie

L'obésité est une pathologie multifactorielle. Son développement se fait en plusieurs étapes. Il existe une phase préclinique qui débute in utero et qui s'étend jusqu'à l'apparition des premières modifications de corpulence. Le principal élément prédictif connu de l'obésité est la précocité du rebond pondéral. (121)

Les différents stades de l'obésité sont connus. Il y a tout d'abord un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques, un entretien de l'excès de masse grasse (avec un nouvel équilibre et une augmentation des capacités de stockage) et enfin, des fluctuations pondérales avec l'apparition des comorbidités et une chronicisation de la maladie. On assiste à une accumulation de lipides dans les adipocytes qui vont s'hypertrophier. Sous l'influence de nombreux facteurs nutritionnels et environnementaux tels que les perturbateurs endocriniens, les polluants par exemple, il y a un recrutement de cellules (de nouveaux adipocytes qui vont se charger en triglycérides), étape que l'on appelle l'adipogenèse. Enfin, le nombre de cellules augmente, c'est l'hyperplasie. L'ensemble de ces étapes concourt à une augmentation

importante de la masse grasse. Une fois les capacités de stockage atteintes au niveau sous cutané, les dépôts de tissus adipeux migrent pour s'accumuler au niveau de certains organes comme le cœur, le pancréas, le foie, les muscles etc. Il y a un accroissement du tissu adipeux viscéral, la graisse dite « omentale ». Ces dépôts sont responsables de certaines comorbidités comme le diabète de type 2, les pathologies cardiovasculaires par exemple. Les conséquences sur la santé varient d'un individu à l'autre en fonction des situations physiologiques et pathologiques. (21)

La part génétique est à prendre en compte ainsi que des aspects épigénétiques qui sont l'ensemble des « *processus moléculaires permettant de moduler l'expression des gènes, mais qui ne sont pas fondés sur les changements dans la séquence de l'ADN* ». (122)

Il existe deux types d'obésité. L'obésité androïde avec une répartition de la masse grasse essentiellement sur le haut du corps. C'est la forme la plus retrouvée chez les patients de sexe masculin. L'obésité dite « gynoïde » est plus fréquente chez les femmes et la répartition de la masse grasse est principalement au niveau des hanches, des fesses et des cuisses.

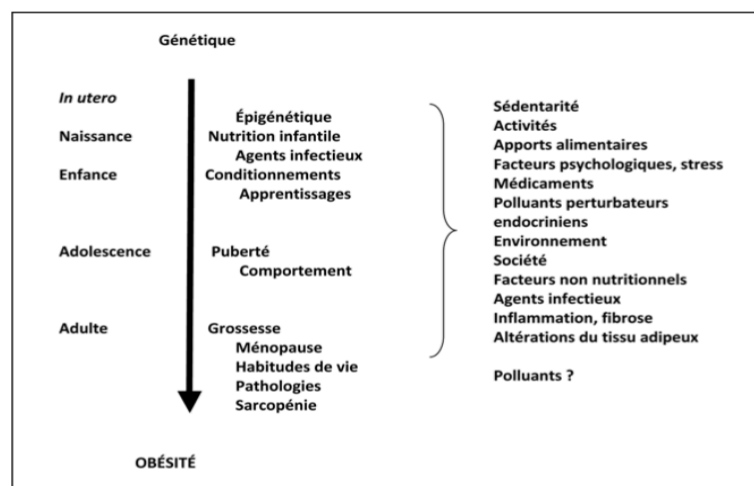


Figure 9 : Différents déterminants de l'obésité au fil du temps

(121)

Diagnostic

Le diagnostic de l'obésité repose sur, la mesure de l'indice de masse corporelle (IMC) ou body mass index (BMI) et du tour de taille. On détermine le niveau d'adiposité ainsi que la

répartition du tissu adipeux (123). Le degré de surpoids et d'obésité est défini par l'IMC chez l'adulte, qui correspond au poids divisé par le carré de la taille (exprimé en kg/m²). Attention cependant car, la mesure de l'IMC n'est pas une mesure directe de l'adiposité. L'IMC permet de définir l'obésité avec une grande spécificité mais n'est que peu sensible pour quantifier l'adiposité (124). L'IMC ne tient pas compte de la répartition des graisses et des comorbidités de l'individu. Le tour de taille permet une mesure de l'excès de graisse au niveau abdominal. On considère qu'un tour de taille supérieur à 88 cm chez la femme et 102 cm chez l'homme est signe d'obésité. (125)

	Classe de l'obésité	IMC (kg/m ²)
Insuffisance pondérale		< 18,5
Poids normal		18,5-24,9
Surpoids		25,0-29,9
Obésité	I Obésité modérée	30,0-34,9
	II Obésité sévère	35,0-39,9
	III Obésité morbide	≥ 40

Figure 10 : Classification du surpoids et de l'obésité par l'IMC d'après l'OMS, 2003

(126)

Comorbidités

Les comorbidités associées à l'obésité sont nombreuses. Les patients obèses présentent plus fréquemment d'autres pathologies associées comme les dyslipidémies, les affections coronariennes ou certains cancers par exemple. (127)

Au-delà du poids, le type d'obésité influence le pronostic et les pathologies des patients. Il a été montré le lien entre l'excès de graisse abdominale et le développement de complications métaboliques et vasculaires. (128) Les patients obèses présentent fréquemment un syndrome métabolique, des cardiopathies, des thromboses et embolies pulmonaires. On retrouve également des risques de dysfonction endothéliale, d'hypertension artérielle et artérielle pulmonaire. Le risque d'hypertension artérielle est multiplié par quatre lorsque le poids augmente, quelle que soit la classe d'IMC au départ. (129)

Dans une méta-analyse regroupant une vingtaine d'études prospectives, il a été montré que les pathologies cardiaques étaient la principale cause de décès suivies par les cancers et le diabète chez les patients présentant une obésité morbide avec un IMC compris entre 40 et 59,9 kg/m² (15).

Sur le plan respiratoire, les patients obèses présentent plus fréquemment des syndromes d'apnée du sommeil (SAOS) (127) et les patients obèses asthmatiques présentent des exacerbations et des crises aiguës qui nécessitent une hospitalisation, que le reste de la population (130).

En raison des rôles inflammatoire et endocrinien du tissu adipeux, l'obésité est associée à plusieurs troubles métaboliques et endocriniens. Le lien entre dysfonction de la glande thyroïde et modification du poids est connu. L'augmentation de TSH et T3 serait liée à une augmentation de dépense énergétique pour minimiser la prise de poids chez l'obèse. Il y aurait une résistance aux hormones thyroïdiennes induites par l'augmentation de l'IMC mais les résultats sont divergents (131).

Les patients obèses ont une propension à développer un diabète de type 2. (127) La résistance à l'insuline des organes métaboliques (muscles squelettiques, foie et tissu adipeux) est le point de départ de la physiopathologie du syndrome métabolique et du DT2 présentés par le patient obèse. (132) Chez les patients obèses diabétiques qui subissent une chirurgie bariatrique, il y aurait un déséquilibre de la pathologie diabétique et de la glycémie après l'opération. (133)

L'association entre l'IMC et le risque de développer une polyarthrite rhumatoïde a été montré dans une méta-analyse regroupant treize études impliquant plus de quatre cent mille patients. Il existe une augmentation du risque de 13% de développer une polyarthrite rhumatoïde pour une augmentation de 5 kg/m² d'IMC. (16)

Les patients obèses ont un risque accru de présenter un trouble dépressif majeur (TDM). Il n'existe cependant pas de lien entre l'obésité et la persistance de la dépression chez les patients. (18) (19) Le risque de syndrome dépressif est plus important chez les patients âgés de plus de vingt ans. La dépression est également un facteur de risque de devenir obèse. (20)

Obésité et cancer du sein

Un rapport d'expertise publié en 2018 par le World Cancer Research Fund (WCRF) et l'American Institute for Cancer Research (AICR) a statué sur un niveau de preuve convaincant ou probable lien entre cancer et obésité. (134)

En 2015 chez les adultes âgés de 30 ans et plus, 346000 nouveaux cas de cancers ont été dénombrés. 18600 cas, soit 5,4% étaient attribuables à l'obésité et 4500 étaient des cancers du sein. (135)

Plusieurs mécanismes ont été identifiés et permettent d'expliquer en partie le développement d'un cancer chez le patient obèse. Au sein du tissu adipeux (TA) on va trouver des adipocytes matures, des progéniteurs, des fibroblastes, des macrophages et des cellules endothéliales (136) (137). Chez le patient obèse, les adipocytes ont une capacité sécrétoire modifiée avec des facteurs sécrétés tels que les cytokines pro-inflammatoires, des œstrogènes par exemple. Le TA est infiltré par des cellules immunitaires, ce qui aboutit à un état sub-inflammatoire chronique (136). Il existe deux hypothèses permettant d'apporter une réponse au caractère délétère de l'obésité dans le cancer. Une première, endocrine avec la sécrétion à distance d'éléments par le TA et plus localement, des interactions entre le tissu adipeux mammaire (TAM) et le cancer lui-même. (138)

L'obésité augmente la survenue des cancers du sein de 30 à 50% selon un effet qualifié de « dose-réponse ». Une augmentation du risque de 20% est associée à une augmentation de l'IMC de 5 kg/m². (138) (139) (Annexe 2)

Chez la femme obèse, le taux plus important d'œstrogènes circulants associé à la capacité du tissu adipeux à transformer les androgènes en œstrogènes, joue un rôle dans l'augmentation de la prévalence du cancer du sein chez la femme ménopausée. Le fait que le risque de cancer du sein chez la femme obèse ménopausée traitée par hormonothérapie diminue, vient corroborer cette affirmation. (139)

Quel que soit le statut ménopausique des patientes, l'obésité serait associée à une survie globale (140) plus faible et à un risque accru de récurrence. Concernant le risque relatif de mortalité, il serait plus important en période pré-ménopausique. (138) (141)

Enfin, au cours du traitement du cancer du sein, les patientes présentent dans 50% des cas une prise de poids variant de 3 à 5 kg. Les effets indésirables des traitements, les apports alimentaires modifiés, l'absence d'activité physique pendant le traitement, la diminution de la

dépense énergétique de repos ou encore la ménopause sont des causes identifiées. (142) Cette prise de poids est corrélée à un risque accru de récurrence, de développement d'un nouveau cancer ou bien encore d'un risque de mortalité supérieur. (143)

Le poids et estimation chez le sujet obèse

Il existe différents descripteurs de poids utilisés en pratique, avec un niveau de précision qui varie. Ils permettent d'estimer plus spécifiquement les compartiments physiologiques de l'organisme qui vont influencer la pharmacocinétique. Le patient obèse présente des modifications des compartiments de l'organisme avec une répercussion sur le devenir du médicament et les étapes de distribution, d'élimination. Les descripteurs de poids que l'on utilise sont détaillés ci-dessous.

Le poids total

C'est la mesure directe et la plus rapide du poids de l'individu. Le poids total (PT) ne tient pas compte de l'âge, de la taille, du sexe ou encore de la composition de l'organisme. C'est le descripteur le plus utilisé en pratique, les calculs de posologie sont souvent exprimés en mg/kg par exemple. On utilise également le PT dans les formules d'estimation de la clairance rénale comme la formule de Cockcroft et Gault par exemple.

Le poids en pharmacocinétique est un paramètre important mais les données retrouvées dans les résumés des caractéristiques des médicaments (RCP) ne peuvent être utilisées que pour des individus ne présentant pas de surcharge pondérale, dans la plupart des cas. Pour les patients obèses on s'expose à un risque accru de toxicité à priori puisque les études ne sont pas faites sur cette population. (100)

En effet, chez l'obèse on a une augmentation de masse maigre et de masse grasse mais l'augmentation de la masse grasse représente une part plus importante de l'excès de poids total (144,145). Cette augmentation disproportionnée influence la pharmacocinétique du médicament et la différence de répartition entre la population obèse et non obèse constitue une limite à l'extrapolation des posologies pondérales calculées chez le patient non obèse.

Indice de masse corporelle (IMC) et surface corporelle (SC)

La formule de l'indice de masse corporelle (ou Body Mass Index (BMI)) a été établie en 1972 (146), et a permis de définir la notion de surpoids et d'obésité. L'IMC est un descripteur de poids qui ne permet pas de calculer et définir un schéma posologique. En effet, l'IMC ne distingue pas l'excès de graisse de la masse osseuse ou de la masse musculaire. De plus, seul le sexe masculin a été pris en compte pour la formule validée au départ.

$$\mathbf{IMC = Poids / (Taille/100)^2}$$

La surface corporelle (SC) est un descripteur de poids plus ancien, la première formule, celle de Du Bois et Du Bois a été établie en divisant l'organisme en 8 segments et en additionnant la mesure de leurs surfaces respectives. Elle a été validée chez 9 volontaires sains seulement. Il est important de rappeler qu'elle sert encore aujourd'hui à calculer les doses des traitements anticancéreux (147) et que c'est d'ailleurs le descripteur le plus fréquemment utilisé en cancérologie. Il a été montré que cette formule sous-estime la surface corporelle chez le patient obèse. (148)

$$\mathbf{SC (m^2) = 0,007184 * Taille^{0,725} * Poids^{0,425}}$$

Une formule de la surface corporelle simplifiée a été proposée ensuite. (149)

$$\mathbf{SC (m^2) = 0,01667 * Taille^{0,5} * Poids^{0,5}}$$

Son utilisation se base sur l'idée que la clairance d'élimination est corrélée à la corpulence des patients. (150)

Cependant, la relation entre la SC et la clairance du médicament est très peu observée voire nulle pour certains médicaments (151). Une étude a montré un lien entre la clairance d'élimination et la surface corporelle mais pour seulement 5 anticancéreux sur la trentaine de molécules étudiées. (152)

L'objectif principal de l'adaptation des doses à la surface corporelle d'un individu est de limiter l'exposition à l'anticancéreux, en contournant les variabilités de réponse interindividuelle (pharmacocinétiques et pharmacodynamiques) qui sont de l'ordre de 25 à 70%. (153)

Malheureusement, les études visant à démontrer cette idée sont rarement faites en suivant la bonne méthode. (100,154)

Depuis quelques années on utilise les doses arrondies ou principe du « dose-banding ». La surface corporelle du patient est calculée et arrondie à la décimale supérieure. L'objectif est de proposer une dose unique par intervalles de surface corporelle définis. (155) Il est possible de calculer la dose d'anticancéreux (en arrondissant à la dose standard supérieure ou inférieure) à partir de la surface corporelle estimée. Que ce soit la surface corporelle arrondie ou la dose d'anticancéreux, il n'y a pas de différence pour le patient. En revanche il semble préférable de ne pas utiliser le dose-banding chez le patient obèse, les études et les essais cliniques réalisés n'étant pas faits sur cette population. (156)

Le principal problème rencontré avec l'estimation de la surface corporelle est le manque de justesse (157), ce descripteur de poids ne prend pas en compte la modification de la composition corporelle. Il a de plus, été montré que la clairance était influencée par la masse maigre. (158)

Finalement, au même titre qu'avec le poids total on ne peut pas extrapoler les doses calculées chez le patient non obèse au patient obèse. (159,160)

Poids de masse maigre et masse non graisseuse

Il existe deux descripteurs de poids qui permettent d'estimer la masse maigre de l'organisme d'un individu. Il y a le « Lean Body Mass » (LBM ou le « Lean Body Weight » (LBW)) et le « Fat Free Mass » (FFM). Dans les études pharmacocinétiques c'est le LBW qui est le plus utilisé. Le FFM prend en compte les fluides extracellulaires, la plupart des organes vitaux, les os et les muscles. Le LBM inclus également le système nerveux central, les lipides des membranes cellulaires et enfin, la moelle osseuse. (100)

Le FFM n'est pas très utilisé par rapport au LBM qui est utilisé en pharmacocinétique. La formule est celle proposée par James (145,158) mais elle convient pour les patients de 110 kg maximum, au-delà il existe un risque d'erreur. (100,161)

Formule du FFM de Garrow et Webster (162)

Chez l'homme : **FFM (kg) = 0,285 * TBW + [12,1 * HT² (m)]**

Chez la femme : **FFM (kg) = 0,287 * TBW + [9,74 * HT² (m)]**

Formule du LBW de James :

Chez l'homme **LBW = 1.1 * TBW – (0.0128 * BMI * TBW)**

Chez la femme **LBW = 1.07 * TBW – (0.0148 * BMI * TBW)**

Une nouvelle formule plus adaptée à la population obèse (158,160) a été proposée (163) :

Chez l'homme **LBW (kg) = 9270 * TBW / [6680 + (216 * BMI)]**

Chez la femme **LBW (kg) = 9270 * TBW / [8780 + (244 * BMI)]**

Poids idéal

L'un des enjeux est de pouvoir déterminer un poids cible. La notion de poids idéal ou Ideal body Weight (IBW) a été définie selon l'idée que le poids idéal est associé à une mortalité plus faible. (164)

Équation la plus utilisée, établie par Devine (165)

Chez l'homme **IBW (kg) = 45.4 + 0.89 * (HT – 152.4) + 0.45 (HT en cm)**

Chez la femme **IBW (kg) = 45.4 + 0.89 * (HT – 152.4) (HT en cm)**

L'équation utilise la taille et le sexe comme seules variables, c'est une première limite à son utilisation. (158) L'emploi de cette formule nécessite une mesure exacte de la taille du patient. Cependant lors d'une hospitalisation, les patients ne sont pas toujours pesés et mesurés et le poids peut de surcroît, varier considérablement. Cela constitue une autre limite pour l'utilisation de certains descripteurs de poids utilisant la taille et/ou le poids total.

Le problème majeur que l'on rencontre avec le calcul d'un poids idéal est la non adaptabilité à certaines populations comme les individus de grande taille, les obèses morbides pour qui atteindre le poids idéal est parfois impossible. Il faut noter également que le poids varie au cours du temps et en fonction de l'ethnie. (100)

Modifications physiopathologiques induites par l'obésité et conséquences pharmacocinétiques

La population obèse est faiblement représentée dans les études et les modifications pharmacocinétiques induites sont assez peu décrites. (166) On sait cependant que les paramètres sont modifiés (167), il a été établi que l'obésité entraîne des modifications physiologiques induisant une modification des paramètres pharmacocinétiques. (101)

Absorption

Dans la littérature on retrouve peu de données concernant cette phase et l'influence de l'obésité. L'absorption serait peu modifiée chez le patient obèse. Il y aurait une augmentation possible de débit sanguin splanchnique mais cette hypothèse est à confirmer. (100,168)

On sait de plus, qu'il y a une augmentation du flux sanguin chez l'obèse avec une augmentation du taux d'absorption des médicaments administrés par voie orale. (169,170)

Distribution

La distribution du médicament dans l'organisme dépend de nombreux facteurs physiologiques et physico-chimiques.

L'obésité modifie la composition corporelle des patients et les compartiments de l'organisme ne sont plus les mêmes. Le volume de distribution augmente en fonction des molécules, c'est le cas pour le docétaxel (159), la masse grasse et la masse maigre également mais dans des proportions différentes. Cela implique une distribution du médicament modifiée. (145)

Concernant la liaison aux protéines plasmatiques qui influence la fraction libre du médicament, les avis divergent. Des études ont montré que la liaison aux protéines plasmatiques n'était pas altérée par la composition corporelle. (160,171,172)

Hunter et al. ont montré le contraire concernant les concentrations en albumine et α 1-glycoprotéine. (173)

L'étude menée par Hanley et al. a révélé que chez le patient obèse il existe une augmentation de la liaison à l' α 1-glycoprotéine, ce qui entraîne une diminution de la fraction libre et donc de la forme active. Il n'y a cependant pas de modification de la liaison des médicaments à l'albumine (160). Cela vient à l'encontre de ce qui a été avancé par deux études en 1984 (174) et 1985. (175)

Le débit sanguin chez le patient obèse est plus important et entraîne une augmentation du volume sanguin, de la masse des organes (entraînant un Vd augmenté) et du débit sanguin cardiaque. Un volume sanguin plus important a été montré chez l'obèse morbide. (176)

Enfin, le patient obèse présente une hydratation totale augmentée avec une répartition de l'eau dans l'organisme modifiée par rapport à celle du patient non obèse. (177,178)

Métabolisation

La métabolisation se déroule essentiellement au niveau hépatique. Chez le patient obèse, le tissu adipeux va sécréter des substances pro-inflammatoires (TNF alpha, IL-6...) et interagir avec le métabolisme des médicaments. (179) On retrouve donc un état inflammatoire chronique (138) et des troubles hépatiques souvent associés. (180) L'infiltration graisseuse du tissu hépatique est présente chez 90% des patients obèses, il y a des conséquences directes comme le NASH syndrome ou les hépatites actives inflammatoires chez 20% des obèses et 50% chez les obèses morbides. (181)

Des études ont été réalisées dans le but d'analyser l'activité enzymatique chez le patient obèse.

Cependant chez le patient obèse, avec l'infiltration graisseuse du tissu hépatique, la fonction hépatique est modifiée. Sachant qu'elle est le siège de la métabolisation, on peut penser que cette activité de métabolisation soit modifiée. Une étude a affirmé que l'activité enzymatique était modifiée (182). On sait également que l'expression et l'activité de la Pgp sont altérées au cours d'un état inflammatoire (183,184). L'état inflammatoire chronique qui induit d'ailleurs une régulation négative du cytochrome P450 qui va accroître la biodisponibilité de certains médicaments.

Il est important de nuancer les propos qui suivent en gardant à l'esprit qu'il y a une variabilité interindividuelle qui influence les résultats fournis par les études. Concernant l'activité des cytochromes, dans une étude réalisée par Baker et al. (152), il a été établi que ni l'obésité, ni l'âge, ni le sexe du patient n'influencent l'activité du CYP3A4. Les avis divergent puisqu'on retrouve une activité diminuée du cytochrome P450 3A4 (185,186) et du CYP2B (179) dans certaines études. Une activité augmentée des cytochromes 2E1 (160,187), 1A2, 2D6 (188) et 2C9, 2C19. (189) Enfin, il existerait une augmentation de l'activité de la xanthine oxydase. (190)

Une synthèse a été faite par Linares et al. (Annexe 3) concernant l'activité des cytochromes chez le patient obèse. (191) (190) Il existe également une augmentation des réactions de conjugaison de type II selon Hanley et al. (160)

Élimination

Concernant la clairance d'élimination chez l'obèse il existe des discordances dans la littérature. Les clairances d'élimination hépatique et rénale ne sont pas influencées par les propriétés du médicament mais par les propriétés physiologiques du patient lui-même.

Le paramètre qui est en jeu principalement est le débit sanguin hépatique ou rénal en fonction de la clairance étudiée. (192) L'infiltration graisseuse du tissu hépatique que l'on retrouve la plupart du temps, entraîne une diminution de la clairance hépatique. (193)

De plus, le patient obèse présente souvent des comorbidités comme l'hypertension artérielle ou le diabète (127) qui sont des pathologies connues pour dégrader la fonction rénale du patient et influencer la clairance rénale.

Les études qui se sont intéressées à la clairance rénale émettent des avis qui divergent. Il a été montré que la clairance de la créatinine (estimée par le débit de filtration glomérulaire) chez l'obèse pouvait être diminuée, augmentée ou inchangée par rapport à celle des patients non obèses. (188)

L'augmentation de la masse rénale entraîne une augmentation du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire. Sparreboom et al. ont montré que la sécrétion tubulaire était plus importante en cas d'obésité. Cela entraîne une augmentation de l'excrétion des médicaments

qui ont une élimination tubulaire rénale. Cette même étude a montré que la clairance absolue d'élimination du paclitaxel est augmentée chez le patient obèse et que la demi-vie du docétaxel est allongée (159)

Dans l'étude publiée par Green et Duffull (166), il est affirmé que chez les obèses et non obèses, le débit de filtration glomérulaire et la perfusion rénale sont comparables. (194,195)

Les résultats des études sont discordants concernant la clairance d'élimination de la doxorubicine, diminuée dans certains cas (196,197). Sa concentration est plus basse chez le patient obèse selon l'étude de Barpe et al. (198)

Le cyclophosphamide administré à dose réduite chez le patient obèse entraîne une diminution de clairance d'élimination mais pas de diminution du volume de distribution. (199)

Absorption	Distribution	Métabolisation	Élimination
Augmentation débit sanguin splanchnique (100,168) Augmentation du flux sanguin (169,170)	Augmentation Vd Docétaxel (159) Absence d'altération de la LPP en fonction de la composition corporelle (160,171,172) Augmentation de la liaison à l' α 1-glycoprotéine (160) (173) Résultats controversés concernant l'albumine (160) (173) Augmentation du débit sanguin, du volume sanguin, de la masse des organes (176) Hydratation totale augmentée et répartition de l'eau modifiée (177,178)	Résultats controversés concernant le CYP450 3A4 (152) (185,186) Activité enzymatique modifiée (182) Altération activité et expression Pgp (183,184) Activité diminuée du cytochrome CYP2B (179) Activité augmentée des cytochromes 2E1 (160,187), 1A2, 2D6 (188) et 2C9, 2C19 (189) et xanthine oxydase Augmentation des réactions de conjugaison de type II (160)	Diminution de la clairance hépatique (193) Clairance de la créatinine diminuée, inchangée ou augmentée (188) Augmentation sécrétion tubulaire / Clairance d'élimination du Paclitaxel augmentée / $T_{1/2}$ Docétaxel allongée (159) Diminution clairance d'élimination de la Doxorubicine diminuée (196,197) et concentration plus basse (198) Clairance d'élimination du Cyclophosphamide diminuée en cas de dose réduite (199)

Tableau 3 : Modifications des paramètres pharmacocinétiques chez le patient obèse

Adaptations posologiques et tolérance au traitement chez le patient obèse

En pratique courante, différents moyens sont utilisés par les cliniciens pour limiter la toxicité liée aux protocoles de chimiothérapie chez le patient obèse : l'utilisation du poids idéal à la place du poids réel, la surface corporelle limitée à 2 m² (200) et enfin l'espacement plus important entre les cures. Les tumeurs chez les patients obèses sont souvent plus agressives que celles des patients non obèses (187) et pourtant, les doses sont souvent réduites par peur de la mauvaise tolérance dans cette population.

Obèse avec statut nutritionnel normal

Les cliniciens adaptent les doses en fonction des toxicités présentées par les patients au cours du traitement. (192) En pratique, il est difficile de prévoir et d'estimer la concentration tissulaire cible chez le patient obèse. C'est le paramètre qui est principalement relié à l'efficacité du traitement mais aussi à la toxicité. Les patients obèses et non obèses ont des concentrations plasmatiques qui varient mais on retrouve pourtant des concentrations tissulaires semblables. (201)

Chez la patiente obèse, une pratique consensuelle chez les oncologues consiste à adapter la dose à priori en utilisant une surface corporelle « bloquée » à 2, on parle de SC cappée (Body Surface Area (BSA) capping). On peut expliquer cette pratique par la peur de prescrire des doses trop importantes, du surdosage ou des effets indésirables trop importants. Cependant, cette pratique n'a jamais été évaluée (202) et elle pose le problème d'une sous-exposition à l'anticancéreux. De plus, la formule utilisée le plus fréquemment pour calculer la surface corporelle, a tendance à la sous-estimer chez le patient obèse. (148)

Certaines études ont permis de statuer sur une perte de chance chez le patient obèse. (173,203) En 2007, Sparreboom et al. (159) ont montré que la dose intensité de chimiothérapie reçue par les patients en surpoids et obèses était plus basse que celle recommandée. En 2012, Griggs et al. ont montré que 40% des patients obèses recevaient une dose de chimiothérapie limitée. (4)

Les recommandations de l'ASCO concernant les schémas thérapeutiques à suivre chez le patient obèse ont été établies en 2012. Les patients obèses, après calcul de la surface corporelle

avec le poids total et aucune toxicité accrue à court ou long terme n'a été montrée avec des doses pleines de chimiothérapie. Que ce soit chez le patient obèse comme non obèse, la toxicité hématologique n'est pas plus importante avec les doses pleines. Dans la sous classe des obèses morbides, il est recommandé d'administrer la dose pleine mais il est nécessaire d'effectuer un bilan des comorbidités présentées par le patient. Concernant les différents types d'obésité et la tolérance il existe peu d'études, cela ne permet pas vraiment de statuer sur les doses à administrer. (4) Il est établi que le fait de ne pas administrer la dose pleine chez les patientes obèses atteintes d'un cancer du sein est associé à un taux de récurrence et de mortalité plus importants. De nombreux oncologues continuent cependant à prescrire des doses réduites de chimiothérapie aux patients obèses. (200)

Si on s'intéresse à la tolérance, il a été montré par une première méta-analyse en 2012 (200) que les patientes obèses ne présentaient pas de toxicité plus importante que les patientes non obèses après avoir reçu une dose non réduite de chimiothérapie. Ces informations sont à nuancer puisque dans certaines études les patientes recevaient une prophylaxie pour prévenir l'hémo-toxicité. Une deuxième méta-analyse datant de 2013 a montré que les patients obèses recevant une dose de chimiothérapie en fonction de leur poids corporel présentaient autant voire moins d'effets indésirables que les patients avec un poids normal. (140)

L'ASCO s'est prononcée sur la gestion des toxicités rencontrées. Il est recommandé de ne pas traiter différemment les toxicités du patient obèse par rapport à celles du patient non obèse. La prise en charge et la réduction de dose doivent dépendre du grade de l'effet indésirable présenté et des comorbidités du patient. Si la dose est réduite, il est recommandé de reprendre à dose pleine dès que cela est possible. Les doses fixes ne doivent pas être utilisées sauf dans le cas du carboplatine par exemple. (4)

Concernant les molécules utilisées dans le traitement du cancer du sein, différentes études se sont intéressées à la tolérance de celles-ci chez le patient obèse, les avis divergent.

Il a été montré que pour les anthracyclines et en particulier pour l'épirubicine, il n'y avait pas de lien entre la dose reçue et la toxicité chez le patient obèse, il n'y a pas de modification posologique à faire au préalable. (204) Selon Barpe et al., la concentration de la doxorubicine est plus basse chez le patient obèse (198) avec un risque d'efficacité du traitement altéré.

Le paclitaxel administré à la posologie de 175 mg/m², entraîne moins d'effets indésirables de grade 3 et 4 et plus généralement de toxicité hématologique chez le patient obèse mais on observe en revanche une progression plus rapide de la maladie. (199)

Les résultats d'une étude publiés en 2020, statuent sur une efficacité moindre (diminution de la survie sans maladie et survie globale) du docétaxel chez le patient obèse. Le caractère lipophile de la molécule permet d'expliquer en partie ces résultats. D'autres études sont nécessaires mais on peut s'attendre à ce que des résultats similaires soient retrouvés avec le paclitaxel. (205)

Une étude de 2016 (206) menée sur plus de 3000 patientes a montré une toxicité significative chez les patientes obèses qui recevaient une forte dose de chimiothérapie à base d'anthracyclines ou taxanes si le dosage était fait en fonction du poids corporel réel. Une étude a montré une absence de toxicité accrue aux anthracyclines chez l'obèse en prenant le poids total. (203,207)

Concernant les sels de platine, la dose de carboplatine reçue par les patients serait inadéquate puisque calculée avec une formule non adaptée. Selon Hall et al. il y aurait un intérêt à utiliser une flat dose pour le carboplatine. (199)

Obèse dénutri et/ou sarcopénique

- La dénutrition

La dénutrition est un déséquilibre quantitatif et qualitatif entre les apports et les besoins de l'organisme. Ce déséquilibre entraîne des pertes tissulaires (musculaires entre autres) qui ont des conséquences délétères organiques et fonctionnelles. L'âge, l'état dentaire, le contexte psychosocial, les maladies chroniques d'organes, le traitement par chimiothérapie par exemple sont des situations qui constituent un risque supplémentaire de dénutrition pour le patient obèse. (208)

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), les outils et paramètres qui servent au diagnostic sont l'IMC, la perte de poids, l'albumine et la pré-albumine pour tous les patients. (209)

	<70 ans	>70 ans
IMC	< 17 kg/m ²	< 21 kg/m ²
Albumine	< 30 g/L	< 35 g/L
Pré-albumine	< 0.11 g/L	/
Perte de poids	>5% en 1 mois ou 10% en 6 mois	
CRP	< 15 mg/L	

Tableau 4 : Paramètres utiles au diagnostic de la dénutrition selon l'HAS

(209)

L'albumine et la pré-albumine ne doivent pas être prises en compte si un syndrome inflammatoire est présent avec une protéine C réactive (CRP) augmentée au-dessus de 15 mg/L. (208)

Il est important de garder à l'esprit que l'albumine est modifiée en cas d'hémodilution, d'inflammation, d'insuffisance hépatique, de pertes urinaires souvent retrouvées chez le patient obèse. Elle n'est pas corrélée à la masse protéique et ne reflète pas la perte protéique en cas de perte de poids rapide par exemple. C'est essentiellement un marqueur de morbi-mortalité. Chez 20 à 25% des obèses morbides on a une hypo albuminémie inférieure à 35 g/l sans étiologie identifiée. (208)

Il existe d'autres paramètres à étudier chez le patient obèse comme les concentrations plasmatiques en micro nutriments ou encore la mesure de l'urée urinaire des 24 heures pour évaluer les pertes protéiques (208). Ces mesures ne sont que très peu réalisées en pratique.

Chez le patient atteint de cancer il est important de dépister la dénutrition pour une meilleure prise en charge, on sait qu'un mauvais état nutritionnel est un facteur de mauvais pronostic. (210) Dans le cas des patients obèses, il existe un paradoxe entre l'IMC qui fait évoquer un apport énergétique trop important, et le statut nutritionnel. Il est nécessaire de définir la perte protéino-énergétique du patient puisqu'une augmentation de masse grasse et une réduction de la masse musculaire ne sont pas forcément associées à une perte de poids. (208,211)

Chez le patient obèse dénutri atteint de cancer, la tolérance aux anticancéreux est modifiée. Ce type de patient est plus fragile et prédisposé à une mauvaise tolérance. La toxicité aux agents cytotoxiques est en rapport avec des facteurs liés à l'état nutritionnel comme l'absorption et la distribution par exemple. (212) On retrouve une clairance d'élimination diminuée et une demi-vie allongée par augmentation de la fraction libre de l'agent cytotoxique. (213)

- La sarcopénie

La sarcopénie est un processus multifactoriel qui est défini comme étant une perte progressive et généralisée de masse et/ou de force musculaire qui est/sont associée(s) à une altération fonctionnelle des muscles. (129)

La force musculaire est évaluée par la force de préhension et l'évolution de la masse musculaire peut être mesurée par absorption bi photonique, par l'évaluation de la masse maigre en utilisant le FFM, l'index de masse maigre, avec un IRM corps entier en s'appuyant sur l'impédancemétrie et enfin, avec un scanner et une coupe abdominale en L3.

Il n'y a pas valeurs seuils de masse maigre ou musculaire établies chez le patient obèse, c'est un objectif à atteindre pour avoir une meilleure prise en charge de cette population. Des études se sont intéressées à la question, chez l'obèse les données concernant l'impact de la sarcopénie sur l'obésité dépendraient d'un critère d'évaluation cardiovasculaire, métabolique ou fonctionnel par exemple. (208) Concernant le patient obèse sarcopénique il y a peu d'études. Cette population représente environ 5 à 15% de la population générale.

La sarcopénie est souvent présente chez les adultes atteints de cancers. (214) Elle est souvent sous-estimée dans la prise en charge en phase précoce des patientes atteintes d'un cancer du sein alors qu'une étude a montré qu'elle survient chez plus d'un tiers des patientes diagnostiquées (215). La sarcopénie représente un véritable enjeu dans la prise en charge, la masse maigre influence le volume de distribution de certains médicaments et peut entraîner une augmentation de la dose de chimiothérapie. Une étude a montré un taux de réponse pathologique complète plus important après chimiothérapie néoadjuvante chez les patientes. (140) La sarcopénie est également associée à une diminution de la survie des patientes. (214,216)

Lors des bilans réguliers effectués au cours du traitement on peut suivre l'évolution de la masse musculaire, cela permet de se poser la question de la tolérance à la chimiothérapie dont la posologie est estimée par unité de surface corporelle. (208) Une étude a montré une toxicité accrue à la doxorubicine chez les patientes présentant une adiposité viscérale importante. (214) Le lien entre la toxicité des chimiothérapies et la sarcopénie est de plus en plus décrit dans la littérature, les paramètres pharmacocinétiques dépendent plus de la masse musculaire et la composition corporelle que du poids et de la surface corporelle. (147)

La prise en charge pour un cancer du sein des patientes obèses à l'Institut du Cancer Avignon Provence

L'Institut Sainte-Catherine, Institut du Cancer Avignon Provence est un établissement de santé spécialisé dans le dépistage et le traitement des tumeurs cancéreuses. C'est un Établissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif (ESPIC).

Chaque année, 18000 cures de chimiothérapie (30000 préparations/an) sont réalisées ce qui représente 75% des séances dans le département du Vaucluse et 10% dans la région Sud. Cela représente 20000 patients pris en charge chaque année et 300 nouveaux patients/an qui participent à des essais cliniques. On estime à 271 patients pris en charge pour un cancer du sein traité par chimiothérapie chaque année à l'institut.

Au regard du nombre de patientes, de la prise en charge et des modifications pharmacocinétiques qui surviennent ou qui peuvent survenir, nous avons réalisé une étude rétrospective pour faire un état des lieux de la prise en charge des patientes obèses atteintes d'un cancer du sein à l'Institut du Cancer, Avignon Provence.

Article

Contexte et objectifs

Le cancer du sein est la première cause de décès par cancer chez la femme en France. (1) Son incidence augmente avec l'espérance de vie qui s'allonge et les diagnostics de plus en plus précoces. En parallèle, l'incidence de l'obésité augmente en France avec un risque accru de développer un cancer du sein, notamment chez la femme obèse ménopausée. (2) Ces patientes ont un risque de récurrence accru quel que soit le statut ménopausique et une survie globale diminuée. (3–5)

L'obésité qui concerne 17% des adultes en France (6) est un véritable problème de santé publique et revêt une importance particulière dans les pays développés. La prise en charge du cancer survient le plus souvent à des stades plus avancés et est complexe compte tenu des multiples comorbidités (contraintes chirurgicales, diabète, pathologies cardiovasculaires). L'indication d'une chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante repose sur des critères pronostiques communs avec la population générale (TNM, envahissement, ganglionnaire, grade SBR, type histologique moléculaire). La mise en œuvre de ces traitements pose souvent problème aux cliniciens sur les posologies calculées à partir de la surface corporelle souvent supérieure à 2 m². Les principales sociétés savantes d'oncologie médicale européenne (European Society for Medical Oncology (ESMO)) et nord-américaine (American Society of Clinical Oncology (ASCO)) ne recommandent pas de modifier les indications ou les posologies des protocoles de chimiothérapie. L'ASCO a statué sur le fait de traiter ces patients avec une dose pleine afin d'éviter une sous-exposition à la chimiothérapie et d'éviter une perte de chance. (7) Malgré ces recommandations, de nombreux patients sont encore aujourd'hui traités avec des réductions de dose préalables et une dose intensité moindre par rapport aux patients non obèses. (8)

Le diagnostic d'obésité repose sur l'estimation de l'Indice de Masse Corporelle supérieur à 30 kg/m² avec plusieurs grades de sévérité (modérée, sévère et morbide). Au sein de ces différentes catégories, cette population n'est pas homogène. Il a été établi que l'obésité entraîne des modifications physiologiques qui induisent une modification des différentes phases pharmacocinétiques (9) avec comme conséquence principale une modification de la tolérance et de l'efficacité du traitement. Certaines patientes obèses présentent souvent un statut

nutritionnel altéré, voire une dénutrition avec une hypo-albuminémie qui n'est pas prise en compte malgré un profil de toxicité modifié et des conséquences sur la tolérance au traitement. Malgré une posologie et un schéma d'administration optimaux, il semblerait que les traitements de chimiothérapie systémiques soient moins efficaces chez les patients obèses. (10) Dans ce contexte, les problématiques de la prise en charge efficiente et de la tolérance au traitement oncologique dans cette population se posent.

L'objectif principal de notre étude est de décrire au sein d'une population de patientes obèses atteintes d'un cancer du sein précoce relevant d'une chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante, les principaux effets indésirables reliés au traitement, les prescriptions et l'administration des chimiothérapies en fonction du niveau d'obésité, des comorbidités. L'objectif secondaire est de rechercher les facteurs associés à la survenue des effets indésirables et l'efficacité du traitement par l'intermédiaire de la réponse histologique et la survie sans rechute.

Matériels et méthodes

Design de l'étude

Nous avons mené une étude rétrospective, descriptive, mono-centrique, d'une cohorte de patientes obèses traitées pour un cancer du sein à l'Institut du Cancer Avignon Provence (84). Notre étude a été réalisée sur des femmes adultes traitées entre le 1^{er} janvier 2017 et le 15 janvier 2020 sans limite d'âge. Les patientes étaient sélectionnées, selon leur IMC : une obésité modérée ($30 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} < 35 \text{ kg/m}^2$), sévère ($35 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} < 40 \text{ kg/m}^2$) ou morbide ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$). Toutes les patientes étaient atteintes d'un cancer du sein en phase précoce et éligibles à un traitement par chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante.

Les protocoles de chimiothérapie étudiés comprenaient : Epirubicine/Cyclophosphamide (J1=J21) ou intensifié (J1=J14) comprenant 3 ou 4 cures, l'association 5-Fluorouracile/Epirubicine/Cyclophosphamide (J1=J21). Ces protocoles étaient suivis de l'administration de 12 cycles de Paclitaxel (hebdomadaire) ou 3 cycles de Docétaxel (J1=J21). Toutes les patientes HER 2 amplifié ont reçu du trastuzumab pendant 12 mois. Enfin, les protocoles ne comprenant pas d'anthracycline, Paclitaxel/Cyclophosphamide (hebdomadaire) et Docétaxel/Cyclophosphamide (J1=J21) ont également été inclus.

A la suite de l'entrée en vigueur du Règlement Général européen sur la Protection des Données à caractère personnel (RGPD) ainsi que la loi n°2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles (LIL 3), les patientes ont été informées dans le livret d'accueil de la possibilité que leurs données personnelles soient utilisées.

Les données ont été extraites à l'Institut du Cancer Avignon Provence à partir des dossiers patients et du logiciel de prescription de chimiothérapie ONCO®. L'intégralité des données a été anonymisée avant analyse.

Collecte des données

Différents types de données ont été collectés sur un tableau Excel au sein de l'établissement :

- Les données sociodémographiques (l'âge, le sexe, la date de rechute, la date éventuelle de décès), les habitudes toxiques (consommation de tabac et/ou d'alcool), principales comorbidités, les données hospitalières (le numéro de séjour, la date de début de traitement).
- Les données cliniques du cancer, comme le type histologique, la présence de récepteurs hormonaux, HER 2, et le grade du cancer du sein, le stade de la maladie.
- Les effets indésirables de grades 2, 3 et 4 selon les critères du Common Terminology Criteria for Adverse Events du NCI version 5.0 (10) présentés et le délai d'apparition. L'IMC et la classe d'obésité, le poids avant le traitement et son évolution en dynamique ainsi que les comorbidités. Les données biologiques telles que le taux d'albumine avant le traitement et son évolution au cours du traitement. Enfin, la prise en charge thérapeutique avec le protocole de chimiothérapie prescrit, les doses théoriques et les doses reçues.

Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R. Une analyse descriptive des variables qualitatives (informations sociodémographiques, cliniques, protocoles de chimiothérapie) a été effectuée et présentée sous forme d'effectifs et pourcentages. Les tests du Khi-deux de Pearson (χ^2) ou le test exact de Fisher ont été utilisés pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne +/- écart-type. Elles ont été analysées par un test paramétrique de Student lorsque la distribution suivait une loi normale ou un test non paramétrique de Mann-Whitney dans le cas contraire. Une p-value <0,05 ou <5% a été

considérée comme statistiquement significative, pour les modèles multivariés une p-value <0,1 ou <10% a été considérée comme significative. Les données de survie ont été estimées selon la méthode Kaplan Meier et analysées selon le test du Log Rank. L'analyse multivariée a été réalisée selon le modèle de Cox.

Résultats

Caractéristiques de la population

L'étude a inclus 115 patientes adultes, 33 patientes (28,7%) étaient traitées par chimiothérapie néo-adjuvante et 82 patientes (71,3%) par chimiothérapie adjuvante. Dans notre population, 5 patientes (4,3%) sont décédées à la suite de leur traitement de chimiothérapie d'une progression loco-régionale ou métastatique. Un diagramme de flux de l'étude est présenté en **figure 1**.

Les groupes n'étaient pas homogènes puisqu'il y avait 80 (69,6%) patientes obèses modérées, 25 (21,7%) patientes obèses sévères et 10 (8,7%) patientes obèses morbides. Les patientes étaient âgées de 29 à 77 ans avec un âge moyen qui était de 57,2 ans. Il n'existait pas de différence significative d'âge entre les trois groupes ($p = 0,097$). L'ensemble des patientes était en excellent état général avec un OMS entre 0 et 1. La consommation de tabac était partiellement rapportée dans les dossiers et n'a pas été étudiée. Les caractéristiques de la population d'étude sont présentées dans le **tableau 1**.

Les patientes avaient majoritairement une maladie localisée avec un stade I ($n=15$, 18,3%), stade II ($n=63$, 54,9 %) ou une taille tumorale T1c ($n=24$, 29%), T2 ($n=43$, 52,4 %). L'envahissement ganglionnaire était retrouvé chez 69,5 % des patientes ($n=48$) avec 32 patientes classées N1 (39%) et 15 patientes N2 (18,3 %). La majorité des patientes présentaient un carcinome infiltrant de type non spécifique (62 patientes, 75,6%). Concernant la classification moléculaire, 36 patientes (43,9 %) présentaient une tumeur luminal B, 19 patientes (23,2 %) HER 2 enrichi, 16 patientes (13,4 %) luminal A et 11 patientes (13,4 %) triple négatif. (**Tableau 2**)

En situation néo-adjuvante ($n=33$), l'âge moyen était de 54 ans (médiane à 56 ans, minimum à 32 ans et maximum à 77 ans) contre 58 ans (médiane à 60 ans, minimum à 29 ans et maximum à 75 ans) en adjuvant ($n=82$), $p=0,08$. Une maladie avancée était rapportée plus fréquemment avec une taille T3 ($n=9$; 27%), T4 ($n=5$; 15 %), un envahissement ganglionnaire ($n=21$; 63,6%) et un stade III (42, 5 %). La quasi-totalité des patientes présentaient un carcinome

infiltrant non spécifique (n=31 ; 93,9 %). Les profils moléculaires les plus fréquents étaient le triple négatif (n=16 ; 48,5 %), HER 2 enrichi (n=10 ; 30,3 %) ; suivis des luminaux B (n=3 ; 9,1%) et A (n=4 ; 12,1%).

La grande majorité a reçu un traitement séquentiel associant une anthracycline et un taxane. (Paclitaxel, docétaxel). Seulement 2 patientes ont été traitées par docétaxel-cyclophosphamide et paclitaxel-cyclophosphamide (**Tableau 3**). Le 5-FU dans le cadre du protocole FEC concernait 16 patientes. Il n'existait pas de différence significative entre les différents groupes de chimiothérapie. Toutes les patientes en chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante ont bénéficié d'une chimiothérapie à base d'anthracycline (épirubicine 100 mg/m²). Le nombre de cycles variait de 3 à 4 cycles. Il n'existait pas de différence significative entre le nombre de cycles d'anthracycline et le type d'obésité (p=0,9). Le schéma séquentiel intensifié avec un cycle de 14 jours (J1=J14) était administré dans la majorité des cas avec 20 patientes (60%) dans le bras néo-adjuvant contre 3 patientes (3,8%) dans le bras adjuvant, p < 0,001.

Les comorbidités les plus fréquemment retrouvées dans notre population étaient l'hypertension artérielle (n=38, 33%), les pathologies cardiovasculaires (n=40, 34,8%), l'hypercholestérolémie (n=18, 15,7%), les dysthyroïdies (n=17, 14,8%) et le fait d'avoir subi une chirurgie orthopédique (n=15, 13%). Il existait une différence significative entre les trois groupes de patientes avec une proportion plus importante d'obèses morbides concernant l'hypertension artérielle (n=7, 70%, p = 0,04), le diabète (n=4, 40%, p = 0,01), les pathologies cardiovasculaires (n=7, 70%, p = 0,05) et les patientes opérées pour une chirurgie de l'obésité (n=3, 30%, p < 0,001). Enfin, le nombre moyen de comorbidités présentées par les patientes de chaque groupe était significativement plus élevé dans le groupe obésité morbide, notamment pour un nombre supérieur à 2 comorbidités (n=4, 40%, p = 0,06). (**Tableau 4**)

Toxicité du traitement

Dans la population totale (115 patientes) de notre étude, 40 patientes (34,8%) ont présenté une toxicité hématologique tout grade confondu et 18 patientes (15,7%) ont présenté une toxicité hématologique de grades 3-4.

Concernant la toxicité non hématologique tout grade confondu, 92 patientes (80%) ont été concernées et 23 (20%) ont présenté une toxicité non hématologique de grades 3-4.

Enfin, 17 patientes de l'étude (14,8%) n'ont présenté aucune toxicité.

Notre étude n'a pas révélé de différence significative ($p = 0,09$) concernant l'âge moyen des patientes présentant une toxicité non hématologique de grades 3-4 (âge moyen = 54,26 ans) et les patientes ne présentant pas ce type de toxicité (âge moyen = 57,93 ans). En revanche, il existait une différence significative ($p = 0,04$) concernant l'âge moyen des patientes présentant une toxicité non hématologique de grade 3-4 et les autres. De la même manière, l'étude a mis en évidence une différence significative ($p = 0,027$) concernant l'IMC des patientes présentant une toxicité non hématologique tout grade confondu (IMC moyen = 35,64) et celui des autres patientes (IMC moyen = 33,24).

Prise en charge néo-adjuvante et adjuvante :

L'analyse des effets indésirables en fonction du traitement néo-adjuvant ($n=33/28,7\%$) ou adjuvant ($n=82/71,3\%$) a permis d'identifier une différence significative entre les deux groupes. Les patientes traitées par chimiothérapie néo-adjuvante présentaient plus d'hématotoxicité quel que soit le grade ($n=18, 54,5\%, p=0,009$) que l'autre groupe ($n=22, 26,8\%$) et plus d'hématotoxicité de grades 3-4 ($n=11, 33,3\%, p=0,002$) que l'autre groupe ($n=7, 8,5\%$). L'étude a mis en évidence une différence significative concernant l'anémie quel que soit le grade en faveur des patientes traitées en néo-adjuvant ($n=10, 30,3\%, p=0,007$) et les neutropénies de grades 3-4 ($p=0,028$) contrairement aux neutropénies tout grade confondu ($p=0,096$). Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes de traitement concernant les toxicités non hématologiques quel que soit le grade. **Tableau 7**

La toxicité hématologique tout grade confondu était associée au protocole intensifié (32,5 % vs 13,3%, $p=0,02$) comme la survenue de toxicité hématologique de grade 3 ou 4 (55 % versus 13%, $p<0,001$). La situation néo-adjuvante et le protocole intensifié n'étaient pas associés à une asthénie plus fréquemment rapportée ($p=0,6$).

Corpulence :

Dans les résultats qui vont suivre les groupes de patientes sont les suivants : Groupe 1 : Obèses modérées ($30 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} < 35 \text{ kg/m}^2$) ; Groupe 2 : Obèses sévères ($35 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} < 40 \text{ kg/m}^2$) ; Groupe 3 : Obèses morbides ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$). Cette analyse n'a pas révélé de différence significative concernant l'hématotoxicité générale quel que soit le grade ($p = 0,176$). En revanche, on a observé une différence significative entre les 3 groupes pour l'anémie tout grade confondu en faveur des patientes obèses modérées ($n=16, 20\%, p=0,024$). **Tableau 5**

Il existait une différence significative entre les groupes concernant la toxicité non hématologique ($p=0,005$). L'asthénie tout grade confondu concernait 43 patientes (37,4%) et 7 patientes (6,1%) ont présenté une asthénie de grade 3 ou 4, il existait une différence significative entre les groupes en faveur des obèses sévères + morbides pour l'asthénie tout grade confondu et de grades 3-4 (respectivement $p=0,015$, $p=0,03$). Concernant les toxicités musculaires tout grade confondu, 13 patientes (11,3%) étaient concernées mais il n'y avait pas de différence significative entre les groupes, c'était l'inverse pour les toxicités musculaires de grade 3 ou 4 ($p=0,005$). **Tableau 6**

Concernant la toxicité digestive (diarrhées, nausées, vomissements). Il existait une différence entre les patientes quel que soit le grade ($p=0,02$) avec un pourcentage de patientes obèses sévères concernées plus élevé (60% contre 30% pour chacun des deux autres groupes). De même, il existait une différence concernant les nausées/vomissements ($p=0,03$) avec une proportion plus importante de patientes obèses sévères (40% contre 20% dans le groupe 1 et 0% dans le groupe 3). Les patientes obèses sévères étaient plus nombreuses à présenter des diarrhées tout grade confondu ($n=6$, 24%, $p=0,03$) alors que les patientes obèses morbides présentaient plus de diarrhées de grades 3-4 ($n=2$, 20%, $p=0,05$). **Tableau 6**

Comorbidités :

Au sein des toxicités hématologiques, l'anémie tout grade confondu concernait 17 patientes. Elle était plus fréquemment rapportée chez les patientes diabétiques ($n=5$, 29,4 %, $p=0,01$), atteintes de pathologies cardiovasculaires ($n=11$, 64%, $p=0,01$). Aucune comorbidité n'était associée à la survenue d'anémie de grade 3 ou 4. Aucun facteur n'était statistiquement associé au risque de neutropénie fébrile, de grade 3 ou 4 ou de thrombocytémie.

Les toxicités non hématologiques sont survenues chez 92 patientes (80%). Aucune caractéristique ou comorbidité n'était associée à leur survenue. Seule la proportion de patientes obèses sévères ou morbides était plus importante avec 33 patientes (35,9 %) versus (vs) 2 patientes (8,7%) chez les patientes sans toxicité non hématologique. Les moyennes d'âge n'étaient pas différentes, l'albumine était légèrement diminuée chez les patientes avec une toxicité non hématologique (39,4 g/L vs 41,6 g/L/ $p=0,02$). Les patientes en hypo-albuminémie ne présentaient pas plus de toxicité non hématologique ($p=0,54$). Concernant la survenue de toxicité non hématologique de grade 3 ou 4, seul l'antécédent de cancer était statistiquement associé ($p=0,03$) et la moyenne de l'IMC était augmentée dans le groupe présentant une toxicité (35,6 vs 33,2/ $p=0,007$).

La toxicité cutanée a été décrite chez 25 patientes (21,7%), l'âge moyen était plus élevé avec une moyenne de 61 ans vs 56 ans chez les patientes non concernées ($p=0,045$). Seulement 3 patientes (2,6 %) ont présenté un grade 3 ou 4.

Aucun événement indésirable neurologique de grade 3 ou 4 n'a été décrit. Les grades 2 concernaient 9,5% des patientes. L'albumine moyenne était normale mais avec une valeur légèrement inférieure de 38,4 g/L versus 40,4 g/L ($p=0,02$). Le nombre de patientes en hypoalbuminémie avec une toxicité cutanée était plus élevé ($n=3$, 9,7%) mais non statistiquement significatif ($p=0,09$).

Les toxicités musculo-squelettiques de grade 2 étaient décrites chez 13 patientes (11,3%) et les grades 3 ou 4 chez 3 patientes. Chez ces dernières, l'antécédent de chirurgie orthopédique était rapporté chez 2 patientes sur 3 (66%, $p=0,04$).

Les toxicités cardio-vasculaires, les nausées, vomissements n'étaient pas statistiquement associés aux antécédents ou comorbidités. En revanche, l'asthénie tout grade confondu a été rapportée plus fréquemment ($n=21$, 48,8 % vs $n=19$, 26,4 %, $p=0,01$) chez les patientes avec une comorbidité vasculaire.

La toxicité neurologique et la toxicité digestive avec les diarrhées de grade 3-4 sont les toxicités non hématologiques pour lesquelles il existait une différence significative entre les deux groupes en faveur des patientes atteintes de pathologies cardiovasculaires (Respectivement $p=0,025$, $p=0,012$, $p=0,004$).

Si l'on compare les patientes qui présentaient plus de deux comorbidités ($n=9$, 7,8%) avec les patientes pour lesquelles ce n'est pas le cas ($n=106$, 92,17%), on ne met pas en évidence de différence significative concernant la toxicité hématologique tout grade confondu ($p=0,084$). C'est le contraire pour l'anémie quel que soit le grade ($p=0,034$). Enfin, il n'existait pas de différence significative pour les autres toxicités entre les deux groupes.

6 patientes de l'étude ont été opérées pour une chirurgie bariatrique, il apparaît que ces patientes présentaient plus de toxicité digestive avec des diarrhées tout grade confondu et de grades 3-4 ainsi que des hypersensibilités au traitement de grades 3-4 que les autres patientes. (Respectivement $p=0,01$, $p=0,02$, $p=0,05$)

Nous avons étudié les facteurs associés à une diminution de l'activité physique comme le fait d'avoir subi une chirurgie orthopédique ou d'être atteint par une pathologie rhumatologique.

Le groupe de 15 patientes ayant été opérées pour une chirurgie orthopédique a présenté un pourcentage d'anémie tout grade confondu plus élevé que l'autre groupe (40,0% vs 11,0%) ce qui constitue une différence significative ($p=0,01$). Les patientes avec un antécédent de chirurgie orthopédique avaient plus de toxicité musculo-squelettique de grade 3-4 ($n=2$, 66%, $p=0,04$).

Les patientes atteintes de pathologies rhumatologiques ont présenté davantage de mucites ($n=2$, 66,7%) et de toxicités musculaires ($n=2$, 66,7%) que l'autre groupe ($p=0,03$, $p=0,032$).

Délai d'apparition

Pour compléter notre étude, nous nous sommes intéressés au délai moyen d'apparition des toxicités chez les patientes traitées par un protocole EC ou docétaxel-cyclophosphamide puis Taxol en fonction de la corpulence. Il n'y a pas de différence significative entre les trois groupes de patientes ($p = 0,884$). De la même manière, il n'apparaît pas de différence significative entre les trois groupes de patientes concernant le délai d'apparition des toxicités par le Taxol ($p = 0,302$).

Chimiothérapie et dose intensité

La préparation des chimiothérapies était centralisée et la prescription sécurisée avec le logiciel de chimiothérapie Premio. La dose de chimiothérapie maximale calculée était limitée à une surface corporelle (SC) de 2 m². Sur les 115 patientes traitées 62 (53,9 %) avaient une surface corporelle supérieure à 2 m² et 37 patientes avec une SC entre 1,9 et 2,05 m².

Sur l'ensemble du traitement, la dose d'anthracycline moyenne de 97 à 99 mg/m² était comparable entre les différents groupes. Le pourcentage de dose administrée était comparable entre 95 et 98 % ($p=0,11$). La dose cumulée d'épirubicine n'était pas statistiquement significative entre les groupes (319, 310 et 350 mg/m², $p=0,17$). En prenant en compte la surface corporelle réelle, les patients obèses sévères et morbides avaient une dose d'épirubicine reçue de 88,5 mg/m² et 86,5 mg/m² contre 93 mg/m² pour les obèses modérées ($p=0,001$). Ces différences ne sont pas retrouvées en prenant la dose cumulée.

Dès le premier cycle, 5 patientes ont eu une diminution de posologie de 50% chez une patiente, de 25% chez 3 patientes et enfin de 20% chez une patiente. Aucun facteur ne semble statistiquement associé à cette réduction de posologie, l'âge médian était de 60 ans, la surface corporelle de 2 m², sans comorbidité majeure identifiée. Sur la totalité du traitement, 8 patientes

ont nécessité une réduction de dose (4 patientes obèses modérées, 4 patientes obèses sévères) et 2 patientes n'ont pas reçu leur cycle de chimiothérapie pour sepsis. L'hypoalbuminémie est le seul facteur statistiquement significatif associé au risque de réduction de dose ($p = 0,05$). Nous avons recherché l'association entre les effets indésirables attendus de l'épirubicine et le pourcentage de dose administrée. Les toxicités hématologiques ou non hématologiques de grades 2 ou 3-4 n'étaient pas associées à une modification de la dose reçue. La survenue de nausées, vomissements n'a pas conduit à des modifications de dose.

Les patientes ont reçu du cyclophosphamide au cours de leur traitement au sein des protocoles EC, FEC, paclitaxel-cyclophosphamide et docétaxel-cyclophosphamide. Au cycle 1, 3 patientes ont eu une dose réduite de cyclophosphamide avec une dose moyenne de 480 mg/m², 472 mg/m² et 500 mg/m², respectivement pour les patientes obèses modérées, sévères et morbides. Le pourcentage de dose reçue par rapport à la dose théorique était, dans ces groupes de 100 %, 96 % et 100 %. Sur l'ensemble des cycles de chimiothérapie, la dose moyenne par m² était différente pour les différents groupes 478, 463 et 500 mg/m² ($p < 0,001$). Cette différence est plus importante en prenant la surface corporelle réelle et non bloquée à 2 m² (471, 435 et 432 mg/m²). 5 patientes ont présenté une réduction de dose essentiellement dans le groupe obésité modérée. Dans ce groupe, 3 patientes ont nécessité plus de 3 réductions de dose. Les cycles d'épirubicine ont été décalés d'une semaine chez 3 patientes d'une durée supérieure à 7 jours. Enfin, 2 patientes ont eu leur cycle annulé pour toxicité (neutropénie fébrile et mastite infectieuse). Nous avons étudié la survenue d'effets indésirables attendus sur le pourcentage de dose reçue par les patientes. Les toxicités hématologiques ou non hématologiques de grade 2 ou de grades 3-4 n'étaient pas associées à une modification de dose reçue. La survenue de nausées, vomissements n'a pas conduit à des modifications de dose.

Le paclitaxel a été administré dès le cycle 1 chez une patiente dans le cadre du protocole paclitaxel-cyclophosphamide. Toutes les autres patientes ont reçu le paclitaxel après 3 à 4 cycles de d'EC 100, EC 90 ou FEC 100. Parmi les 111 patientes, 5 ont présenté une réduction de dose et un report de traitement de plus de 7 jours (6%). La dose cumulée reçue entre les patientes obèses modérées et sévères n'était pas statistiquement significative avec respectivement une dose cumulée de 1701 mg, 1602 mg et 1912 mg ($p=0,07$). Le pourcentage de dose reçue était de 96% chez les patientes obèses modérées et 88,5 % chez les obèses sévères et 96 % chez les obèses morbides. En moyenne, les patientes obèses modérées, sévères et morbides ont reçu respectivement 73 mg/m², 67 mg/m² et 76 mg/m².

Les patientes sous protocole dose dense avaient un pourcentage de dose reçue sensiblement identique (94,4 vs 95,2 %). Nous avons retrouvé le même résultat chez les patientes en chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante (95,5 vs 92,48). Les patientes présentant une hypoalbuminémie ont reçu en moyenne 85,8 % de la dose contre 93 % chez les autres patientes ($p=0,15$). Les antécédents de diabète, d'hypertension artérielle ou cardio-vasculaires n'étaient pas associés à une modification du pourcentage de dose administrée. Nous avons comparé le pourcentage de dose reçue entre les patientes ayant présenté des effets indésirables reliés au paclitaxel. Il n'existait pas de différence de dose de chimiothérapie reçue pour les patientes avec une toxicité hématologique, hématologique grade 3 ou 4, non hématologique grade 3 ou 4. Les patientes ayant présenté une toxicité neurologique au cours de leur traitement avait un pourcentage de dose reçue de 89,6 % versus 96,5 % ($p=0,005$). De même, les patientes avec toxicité musculaire ou articulaire avec un pourcentage de dose reçue de 86,3 vs 95,6 ($p=0,009$). La survenue de toxicités cutanées, de diarrhées ou de toxicités digestives de grades 2 ou 3-4 n'a pas été associée à une modification du pourcentage de dose reçue.

Seules 5 patientes ont reçu du docétaxel, dont une patiente dans le cadre du protocole docétaxel-cyclophosphamide. Les statistiques sur un si faible échantillon n'ont pas été réalisées. La posologie moyenne était de 90 à 96 mg/m² sauf pour la patiente recevant du TC avec une posologie de 75 mg/m². Aucune patiente obèse morbide n'a reçu de docétaxel. Il n'y a pas eu de réduction de dose ou de cycle annulé.

Le 5-fluorouracile a été administré dans le cadre du protocole FEC chez 15 patientes. Il n'existait pas de différence de dose cumulée entre les différents groupes, sans diminution de dose ou de cycle annulé. La posologie moyenne par cycle était pour les obèses modérées, sévères et morbides, respectivement de 460, 482 et 500 mg/m².

Au décours de leur chimiothérapie néo-adjuvante, 18 patientes (54,5 %) étaient en réponse complète, 11 (33,3 %) en réponse partielle et 4 en progression. Le nombre de patientes en réponse complète histologique entre les patientes obèses modérées (11 patientes, 13,8 %), sévères (5 patientes, 20 %), et morbides (2 patientes, 20%), n'était pas cliniquement significatif ($p=0,69$).

Le trastuzumab a été administré, sans complication, ni de modification de posologie chez 13 patientes obèses modérées, 3 patientes obèses sévères et 2 patientes obèses morbides.

Facteurs nutritionnels

Le poids n'a pas évolué de la même manière dans les trois groupes. (**Figure 2**) Les patientes obèses modérées ont pris du poids au cours du traitement avec un poids moyen de 82 kg alors que les patientes obèses morbides ont perdu du poids au cours du traitement (poids moyen 97 kg). Les patientes obèses sévères ont globalement eu un poids stable.

L'albuminémie a été mesurée chez 75 patientes en début de prise en charge et de manière longitudinale au cours du traitement. La valeur moyenne était de 39,7 g/L et 6 patientes présentaient une albuminémie inférieure à 35 g/L. On constate une diminution de l'albuminémie au cours du temps (**figure 3**). Cette diminution est plus marquée chez les patientes obèses morbides. Nous avons réalisé un modèle de régression linéaire qui permet d'intégrer la variabilité individuelle pour les valeurs d'albumine de base et son évolution dans le temps (pente). On retrouve une valeur moyenne de base différente pour l'albumine chez les patientes obèses modérées et sévères (40 g/L) et morbides (39,6 g/L). La pente est de -0,009 g/jour pour les patientes obèses modérées ou sévères et de 0,006 g/jour pour les patientes obèses morbides. On a constaté une diminution du taux d'albumine que ce soit chez les patientes prises en charge en néo-adjuvant ou en adjuvant, il en est de même quel que soit le schéma d'administration et d'intensité, dose dense ou non.

La survie sans rechute

Les patientes ont été suivies pendant une médiane de 21,8 mois avec un minimum de 7 mois et un maximum de 43 mois. Au cours de ce suivi, 5 patientes sont décédées d'une progression et 11 ont présenté une rechute locorégionale ou métastatique. La survie globale médiane n'était pas atteinte, avec une survie à 2 ans de 96 % des patientes et de 94 % sans rechute.

Au cours du suivi 11 patientes ont présenté une rechute ou un décès des suites de leur maladie avec une survie à 18 mois de 85,7%. Chez les patientes obèses morbides la survie sans récurrence est plus courte avec une médiane de 654 jours alors qu'elle n'était pas atteinte dans les autres groupes ($p < 0,001$) (**figure 4**). Le Hazard Ratio (HR) était de 7 (IC 95 1,95 ;27). La survie sans rechute dans les différents groupes histologiques moléculaires (HER 2 amplifié, luminal A, luminal B et triple négatif) (**figure 5**) était différente avec un test du log Rank non statistiquement significatif ($p=0,57$). Les 2 groupes qui présentaient le plus grand nombre de rechutes étaient les triple négatif (4 rechutes), luminal B (4 rechutes). Il n'existait pas de différence dans la répartition de ces groupes chez les patientes obèses morbides. De même, chez les patientes de stade III la survie sans récurrence n'était pas statistiquement significative (5 à 6 événements, $p=0,2$).

L'administration du protocole intensifié est associée à une survie sans rechute plus courte ($p=0,006$) avec 4 événements sur 23 patientes dans le bras intensifié contre 7 événements sur 92 dans le bras standard. Ce protocole de chimiothérapie a été fréquemment administré aux patientes triple négatif ($n=13$, $p < 0,001$) et en néo-adjuvant ($n=20$, $p < 0,001$).

La réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante de type complète histologique (sans résidu tumoral sur la pièce opératoire) était statistiquement associée à une meilleure survie sans récurrence ($p=0,03$). Le HR était de 0,13 (IC 95 0,016;1,15). Le groupe sans réponse complète histologique avait une médiane de survie sans récurrence de 654 jours et 6 rechutes contre une rechute et une médiane non atteinte dans le groupe en réponse complète.

La SSR n'était pas différente chez les patientes ayant présenté des toxicités en première partie de traitement par EC ou TC ($p=0,7$) ou par paclitaxel hebdomadaire ($p=0,8$). La survenue de toxicité hématologique de grades 3 ou 4 ou non hématologique de grades 3 ou 4 n'était pas associée à une différence de SSR ($p=0,2$ et $p=0,6$). Sur les 38 patientes ayant présenté une toxicité hématologique ou non hématologique de grade 3 ou 4, 6 ont présenté une rechute contre 5 dans le groupe avec un test du log Rank non significatif ($p=0,12$).

L'albumine a été dosée au cycle 1 chez seulement 77 patientes. Sur les 6 patientes avec une hypo-albuminémie, considérées comme obèses dénutries, une seule a présenté une rechute ($p=0,2$). Les principales comorbidités décrites n'étaient pas statistiquement associées à une SSR plus courte (diabète, $p=0,3$; hypertension artérielle, $p=0,3$; cardio-vasculaire, $p=0,3$), tout comme un nombre de comorbidités supérieur à 2 ($p=0,9$).

La chirurgie bariatrique est associée à une diminution de la SSR avec une médiane de 686 jours et 3 patientes en rechute sur 6 ($p=0,008$). Le HR était de 5 (IC 95 : 1,33 ; 19). La chirurgie bariatrique est plus fréquente ($p=0,001$) dans le groupe obèse morbide avec 3 patientes sur 7 (42%) vs 2 sur 23 (8,6 %) et 1 patiente sur 79 (1%) dans les groupes obèses sévères et modérées.

La survie globale selon les caractéristiques des patientes

5 décès sont intervenus pendant l'étude et ont été imputables à une progression de la maladie. Au regard de la période d'étude nous n'avons pas un recul suffisant pour apprécier et juger de la survie globale.

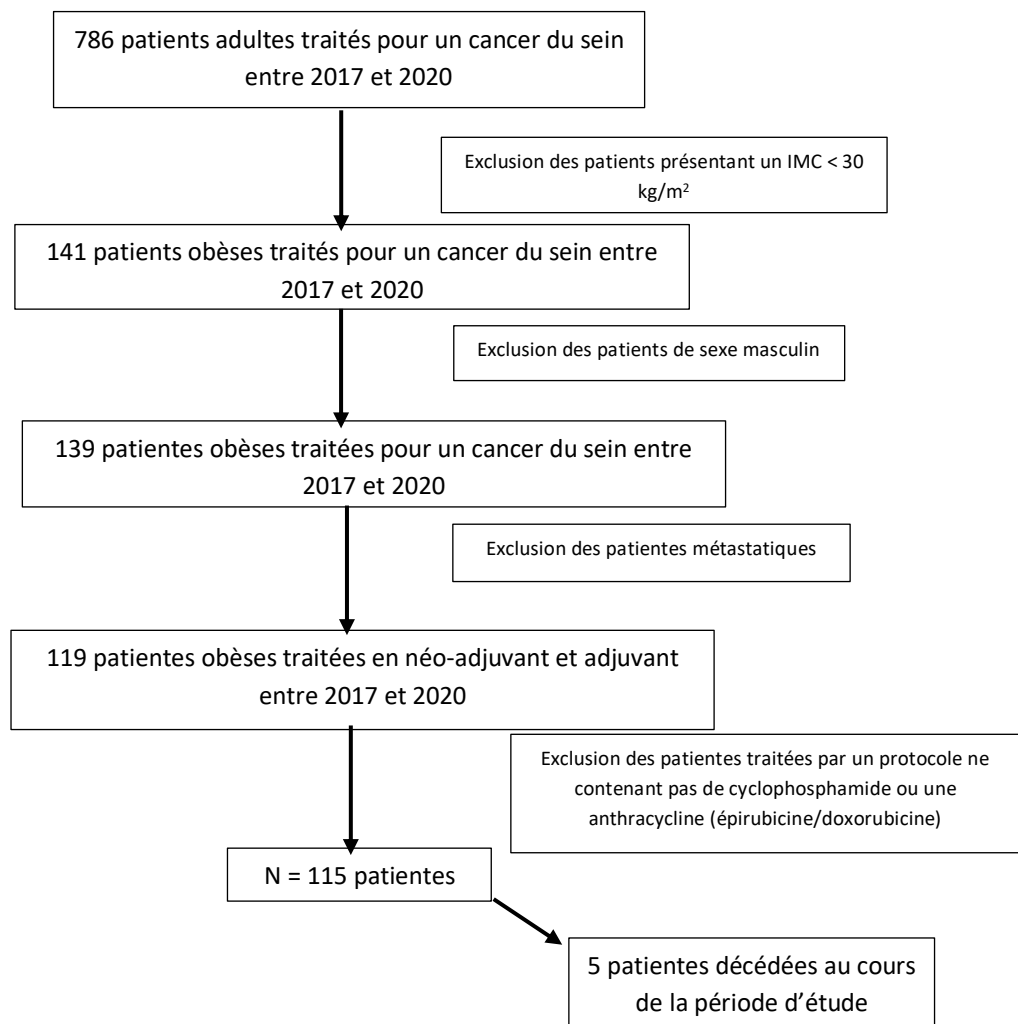


Figure 1: Diagramme de flux

Tableau 1 : Caractéristiques de la population d'étude

Caractéristiques		Obèses modérées n=80	Obèses sévères n=25	Obèses morbides n=10	p
Données socio-démographiques		N (%) / Moyenne (m) ± écart-type (SD)			
Effectif (n)		80 (69.6%)	25 (21.7%)	10 (8.7%)	
Age (années)		58.44 ± 10.66	55.72 ± 11.99	51.00 ± 9.26	0.097
Données cliniques					
IMC (Kg/m ²)		31.64 ± 1.37	36.62 ± 1.42	43.10 ± 2.34	<0.001
Données biologiques					
Taux d'albumine (g/l)		40.19 ± 3.11	39.11 ± 2.94	39.53 ± 4.17	0.441
Hypoalbuminémie					0.767
Présence d'hypoalbuminémie	NA	29 (36.2%)	7 (28.0%)	4 (40.0%)	
	Non	48 (60.0%)	16 (64.0%)	5 (50.0%)	
	Oui	3 (3.8%)	2 (8.0%)	1 (10.0%)	

Tableau 2 : type, stade, grade du cancer

	Obèses modérées n=80		Obèses sévères n=25		Obèses morbides n=10		p
Tumor (T)							0.43
T1 a, b, c	26	(32,5%)	5	(20.0%)	0	(0.0%)	
T2	40	(50.0%)	14	(56.0%)	5	(50.0%)	
T3	10	(12.5%)	5	(20.0%)	3	(30.0%)	
T4 b, c, d	4	(5.0%)	0	(0.0%)	2	(20.0%)	
Tx	0	(0.0%)	1	(4.0%)	0	(0.0%)	
Node (N)							0.21
N0	37	(46.2%)	6	(24.0%)	3	(30.0%)	
N1	33	(41.2%)	12	(48.0%)	5	(50.0%)	
N 2, 3	10	(12.5%)	7	(28.0%)	2	(20.0%)	
Stade tumoral							0.30
I	15	(18.8%)	1	(4.0%)	0	(0.0%)	
II a, b	44	(55.0%)	14	(56.0%)	5	(50.0%)	
III a, b, c	20	(25.0%)	9	(36.0%)	5	(50.0%)	
Autre	1	(1.2%)	1	(4.0%)	0	(0.0%)	
Grade histologique							0.93
CINOS	64	(80.0%)	20	(80.0%)	9	(90.0%)	
Lobulaire	12	(15.0%)	4	(16.0%)	1	(10.0%)	
Autre	4	(5.0%)	1	(4.0%)	0	(0.0%)	
RP	43	(53.8%)	15	(60.0%)	8	(80.0%)	0.27
RE	53	(66.2%)	17	(68.0%)	9	(90.0%)	0.31
HER2	22	(27.5%)	4	(16.0%)	3	(30.0%)	0.48
SBR							0.49
1	2	(2.5%)	2	(8.0%)	0	(0.0%)	
2	18	(22.5%)	8	(32.0%)	3	(30.0%)	
3	60	(75.0%)	15	(60.0%)	7	(70.0%)	
Histologie moléculaire							0.63
HER2 amplifié	22	(27.5%)	4	(16.0%)	3	(30.0%)	
Luminal A	11	(13.8%)	6	(24.0%)	3	(30.0%)	
Luminal B	28	(35.0%)	8	(32.0%)	3	(30.0%)	
Triple négatif	19	(23.8%)	7	(28.0%)	1	(10.0%)	

Tableau 3 : Protocoles de chimiothérapie

<i>Protocole de chimiothérapie</i>	Obèses modérées n=80	Obèses sévères n=25	Obèses morbides n=10
EC dose dense - Taxol	14 (17.5%)	4 (16.0%)	1 (10.0%)
EC dose dense hebdo - Taxol	3 (3.8%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)
EC 3 séquentiel - Taxol	29 (36.2%)	9 (36.0%)	3 (30.0%)
EC 3 seq hebdo - Taxol	8 (10.0%)	3 (12.0%)	1 (10.0%)
EC 4 seq - Taxol	12 (15.0%)	4 (16.0%)	3 (30.0%)
EC 4 seq hebdo - Taxol	2 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
FEC séquentiel - Taxol	11 (13.8%)	4 (16.0%)	1 (10.0%)
Taxol - Cyclophosphamide	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Taxotère - Cyclophosphamide	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)

EC : Epirubicine-Cyclophosphamide / FEC : 5-Fluorouracile-Epirubicine-Cyclophosphamide / Seq : séquentiel

Tableau 4 : Comorbidités

	Obèses modérées n=80	Obèses sévères n=25	Obèses morbides n=10	p
HTA	24 (30.0%)	7 (28.0%)	7 (70.0%)	0.04
Diabète	7 (8.8%)	1 (4.0%)	4 (40.0%)	0.01
Cardio-vasculaires	26 (32.5%)	7 (28.0%)	7 (70.0%)	0.05
Hypercholestérolémie	13 (16.2%)	3 (12.0%)	2 (20.0%)	0.812
EP/TVP	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0.163
Chirurgie bariatrique	1 (1.2%)	2 (8.0%)	3 (30.0%)	<0.001
Chirurgie orthopédique	10 (12.5%)	3 (12.0%)	2 (20.0%)	0.790
Pneumologique	6 (7.5%)	2 (8.0%)	2 (20.0%)	0.413
Dysthyroïdie	14 (17.5%)	2 (8.0%)	1 (10.0%)	0.458
Rhumatologique	2 (2.5%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0.794
Hépatogastro	2 (2.5%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)	0.348
Dépression	3 (3.8%)	2 (8.0%)	1 (10.0%)	0.548
Cancer	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0.103
Nombre de comorbidités				0.06
0	31 (38.8%)	12 (48.0%)	3 (30.0%)	
1	29 (36.2%)	7 (28.0%)	2 (20.0%)	
2	16 (20.0%)	5 (20.0%)	1 (10.0%)	
3	3 (3.8%)	1 (4.0%)	2 (20.0%)	
4	1 (1.2%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	

Tableau 5 : Effets indésirables hématologiques en fonction de la corpulence (1)

		Obèses modérées n=80	Obèses sévères n=25	Obèses morbides	p
<i>Hématotoxicité</i>	Non	48 (60.0%)	20 (80.0%)	7 (70.0%)	0.176
	Oui	32 (40.0%)	5 (20.0%)	3 (30.0%)	
<i>Hématotoxicité grades 3-4</i>	Non	65 (81.2%)	23 (92.0%)	9 (90.0%)	0.381
	Oui	15 (18.8%)	2 (8.0%)	1 (10.0%)	
Anémie	Non	64 (80.0%)	25 (100.0%)	9 (90.0%)	0.024
	Oui	16 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	
Anémie grades 3-4	Non	79 (98.8%)	25 (100.0%)	10 (100.0%)	0.802
	Oui	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Lymphopénie	Non	74 (92.5%)	24 (96.0%)	10 (100.0%)	0.572
	Oui	6 (7.5%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	
Thrombopénie	Non	78 (97.5%)	25 (100.0%)	10 (100.0%)	0.641
	Oui	2 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Thrombopénie grades 3-4	Non	80 (100.0%)	25 (100.0%)	10 (100.0%)	NA
	Oui	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Neutropénie	Non	61 (76.2%)	21 (84.0%)	8 (80.0%)	0.708
	Oui	19 (23.8%)	4 (16.0%)	2 (20.0%)	
Neutropénie grades 3-4	Non	69 (86.2%)	23 (92.0%)	9 (90.0%)	0.727
	Oui	11 (13.8%)	2 (8.0%)	1 (10.0%)	
Neutropénie fébrile	Non	77 (96.2%)	25 (100.0%)	10 (100.0%)	0.510
	Oui	3 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

Tableau 6 : Effets indésirables non hématologiques en fonction de la corpulence (2)

		Obèses modérées n=80	Obèses sévères n=25	Obèses morbides n=10	p
<i>Toxicité non hématologique</i>	Non	21 (26.2%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	0.05
	Oui	59 (73.8%)	25 (100.0%)	8 (80.0%)	
<i>Toxicité non hématologique grades 3-4</i>	Non	67 (83.8%)	19 (76.0%)	6 (60.0%)	0.178
	Oui	13 (16.2%)	6 (24.0%)	4 (40.0%)	
Toxicité digestive	Non	56 (70.0%)	10 (40.0%)	7 (70.0%)	0.02
	Oui	24 (30.0%)	15 (60.0%)	3 (30.0%)	
Toxicité digestive grades 3-4	Non	77 (96.2%)	22 (88.0%)	7 (70.0%)	0.010
	Oui	3 (3.8%)	3 (12.0%)	3 (30.0%)	
Nausées/Vomissements	Non	64 (80.0%)	15 (60.0%)	10 (100.0%)	0.03
	Oui	16 (20.0%)	10 (40.0%)	0 (0.0%)	
Nausées/Vomissements grades 3-4	Non	79 (98.8%)	24 (96.0%)	10 (100.0%)	0.595
	Oui	1 (1.2%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	
Diarrhées	Non	75 (93.8%)	19 (76.0%)	8 (80.0%)	0.03
	Oui	5 (6.2%)	6 (24.0%)	2 (20.0%)	
Diarrhées grades 3-4	Non	78 (97.5%)	24 (96.0%)	8 (80.0%)	0.05
	Oui	2 (2.5%)	1 (4.0%)	2 (20.0%)	
Mucites	Non	67 (83.8%)	24 (96.0%)	10 (100.0%)	0.123
	Oui	13 (16.2%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	
Toxicité musculaire	Non	73 (91.2%)	22 (88.0%)	7 (70.0%)	0.134
	Oui	7 (8.8%)	3 (12.0%)	3 (30.0%)	
Toxicité musculaire grades 3-4	Non	80 (100.0%)	24 (96.0%)	8 (80.0%)	0.005
	Oui	0 (0.0%)	1 (4.0%)	2 (20.0%)	
Toxicité neurologique	Non	62 (77.5%)	15 (60.0%)	7 (70.0%)	0.222
	Oui	18 (22.5%)	10 (40.0%)	3 (30.0%)	
Infections	Non	66 (82.5%)	19 (76.0%)	9 (90.0%)	0.595
	Oui	14 (17.5%)	6 (24.0%)	1 (10.0%)	
Toxicité cutanée	Non	62 (77.5%)	20 (80.0%)	8 (80.0%)	0.956
	Oui	18 (22.5%)	5 (20.0%)	2 (20.0%)	
Toxicité cutanée grades 3-4	Non	77 (96.2%)	25 (100.0%)	10 (100.0%)	0.510
	Oui	3 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Asthénie	Non	57 (71.2%)	11 (44.0%)	4 (40.0%)	0.015
	Oui	23 (28.7%)	14 (56.0%)	6 (60.0%)	
Asthénie grades 3-4	Non	78 (97.5%)	21 (84.0%)	9 (90.0%)	0.03
	Oui	2 (2.5%)	4 (16.0%)	1 (10.0%)	
Hypersensibilité	Non	80 (100.0%)	23 (92.0%)	10 (100.0%)	0.026
	Oui	0 (0.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)	
Hypersensibilité grades 3-4	Non	80 (100.0%)	24 (96.0%)	10 (100.0%)	0.163
	Oui	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	
Toxicité cardiaque	Non	73 (91.2%)	22 (88.0%)	9 (90.0%)	0.889
	Oui	7 (8.8%)	3 (12.0%)	1 (10.0%)	
Toxicité cardiaque grades 3-4	Non	79 (98.8%)	25 (100.0%)	10 (100.0%)	0.802
	Oui	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Autre	Non	66 (82.5%)	20 (80.0%)	9 (90.0%)	0.779
	Oui	14 (17.5%)	5 (20.0%)	1 (10.0%)	

Tableau 7 : Effets indésirables hématologiques et non hématologiques en fonction du traitement

		Adjuvant n= 82 (%)	Néo adjuvant n=33 (%)	p
Hématotoxicité	Non	60 (73.2%)	15 (45.5%)	0.009
	Oui	22 (26.8%)	18 (54.5%)	
Hématotoxicité grades 3-4	Non	75 (91.5%)	22 (66.7%)	0.002
	Oui	7 (8.5%)	11 (33.3%)	
Anémie	Non	75 (91.5%)	23 (69.7%)	0.007
	Oui	7 (8.5%)	10 (30.3%)	
Anémie grades 3-4	Non	82 (100.0%)	32 (97.0%)	0.636
	Oui	0 (0.0%)	1 (3.0%)	
Lymphopénie	Non	79 (96.3%)	29 (87.9%)	0.198
	Oui	3 (3.7%)	4 (12.1%)	
Thrombopénie	Non	82 (100.0%)	31 (93.9%)	0.144
	Oui	0 (0.0%)	2 (6.1%)	
Thrombopénie grades 3-4	Non	82 (100.0)	33 (100.0)	NA
	Oui	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Neutropénie	Non	68 (82.9%)	22 (66.7%)	0.096
	Oui	14 (17.1%)	11 (33.0%)	
Neutropénie grades 3-4	Non	76 (92.7%)	25 (75.8%)	0.028
	Oui	6 (7.3%)	8 (24.2%)	
Neutropénie fébrile	Non	80 (97.6%)	32 (97.0%)	1.000
	Oui	2 (2.4%)	1 (3.0%)	
Non hématologique	Non	14 (17,1%)	9 (27,3%)	0,327
	Oui	68 (82,9%)	24 (72,7%)	
Non hématologique grades 3-4	Non	66 (80,5%)	26 (78,8%)	1,000
	Oui	16 (19,5%)	7 (21,2%)	

NA : Non applicable

Tableau 8 : Dose moyenne de chimiothérapie

	Obèses modérées n=79	Obèses sévères n=24	Obèses morbides n=10	p
Dose épirubicine théorique mg/m ²	95,29 ± 2,37	97,12 ± 2,86	99,66 ± 0,72	<0,001
Dose épirubicine reçue mg/m ²	94,19 ± 5,97	92,64 ± 13,57	100 ± 0,00	0,05
Dose épirubicine reçue SC réelle mg/m ²	92,78 ± 5,57	87,04 ± 12,93	86,48 ± 4,32	0,001
Dose cumulée épirubicine reçue (mg)	319,66 ± 50,75	310,45 ± 69,97	350 ± 52,70	0,167
	Obèses modérées n=80	Obèses sévères n=25	Obèses morbides n=10	p
Dose cyclophosphamide théorique mg/m ²	478.74 ± 16.52	489.46 ± 24.34	498.31 ± 3.58	0,001
Dose cyclophosphamide reçue mg/m ²	478.47 ± 31.62	463.77 ± 66.06	500.00 ± 0.00	0,054
Dose cyclophosphamide reçue SC réelle mg/m ²	471.36 ± 29.26	435.98 ± 63.00	432.38 ± 21.59	<0,001
Dose cumulée cyclophosphamide reçue (mg)	1,659.27 ± 334.41	1,566.47 ± 348.63	1,750.00 ± 263.52	0,285
	Obèses modérées n=77	Obèses sévères n=24	Obèses morbides n=10	p
Dose taxol théorique mg/m ²	911.03 ± 85.98	901.12 ± 144.19	956.40 ± 10.18	0,315
Dose taxol reçue mg/m ²	875.58 ± 104.48	804.87 ± 219.72	921.75 ± 57.30	0,034
Dose taxol reçue SC réelle mg/m ²	862.04 ± 100.10	754.08 ± 198.61	796.37 ± 54.10	0,001
Dose cumulée taxol reçue (mg)	1,701.21 ± 223.64	1,602.33 ± 445.33	1,843.50 ± 114.60	0,070
	Obèses modérées n=2	Obèses sévères n=3	Obèses morbides n=0	p
Dose taxotère théorique mg/m ²	94.43 ± 1.31	89.54 ± 14.22	/	0,677
Dose taxotère reçue mg/m ²	89.97 ± 1.19	56.67 ± 38.84	/	0,333
Dose taxotère reçue SC réelle mg/m ²	89.97 ± 1.19	52.70 ± 34.89	/	0,247
Dose cumulée reçue taxotère (mg)	269.92 ± 3.57	178.33 ± 106.81	/	0,333
	Obèses modérées n=10	Obèses sévères n=4	Obèses morbides n=1	p
Dose 5-FU théorique (mg/m ²)	478.29 ± 10.55	485.71 ± 19.50	500.00 ± NA	NA
Dose 5-FU reçue (mg/m ²)	460.15 ± 57.99	482.87 ± 24.45	500.00 ± NA	NA
Dose 5-FU reçue SC réelle mg/m ²	453.34 ± 54.93	458.71 ± 8.97	429.82 ± NA	NA
Dose cumulée reçue 5-FU (mg)	1,409.30 ± 229.87	1,448.61 ± 73.34	1,500.00 ± NA	NA

NA : Non applicable

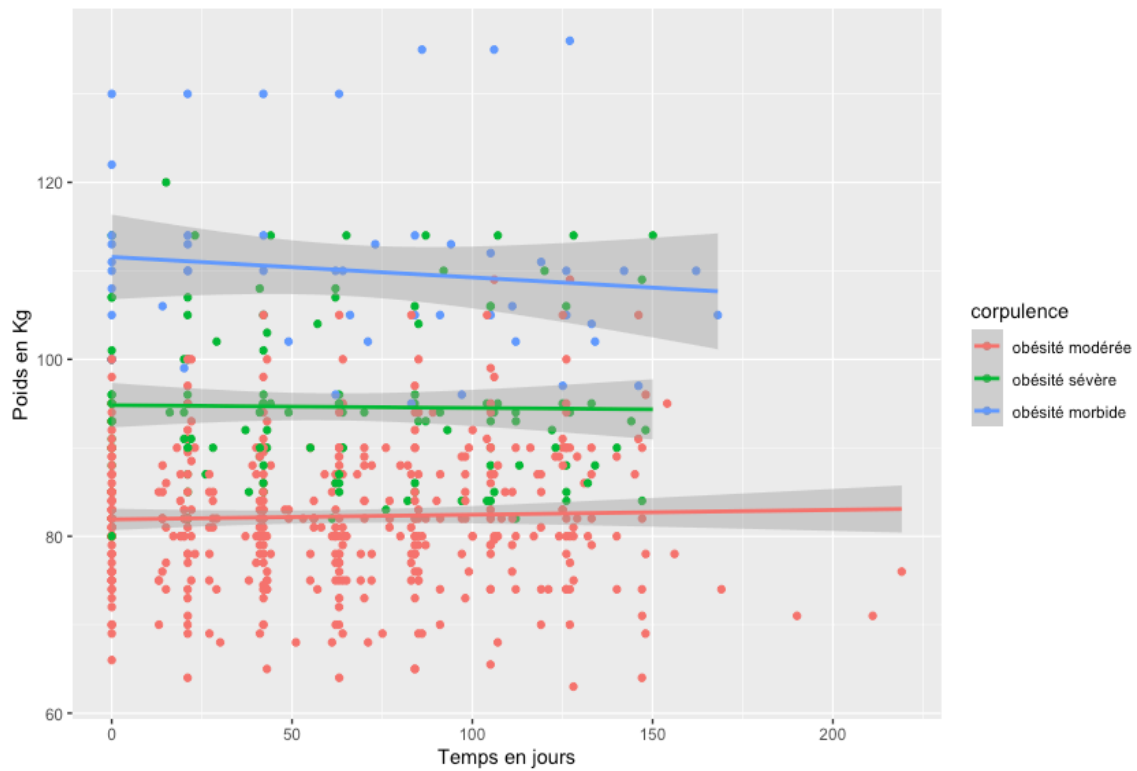


Figure 2: Évolution du poids au cours du temps en fonction de la corpulence

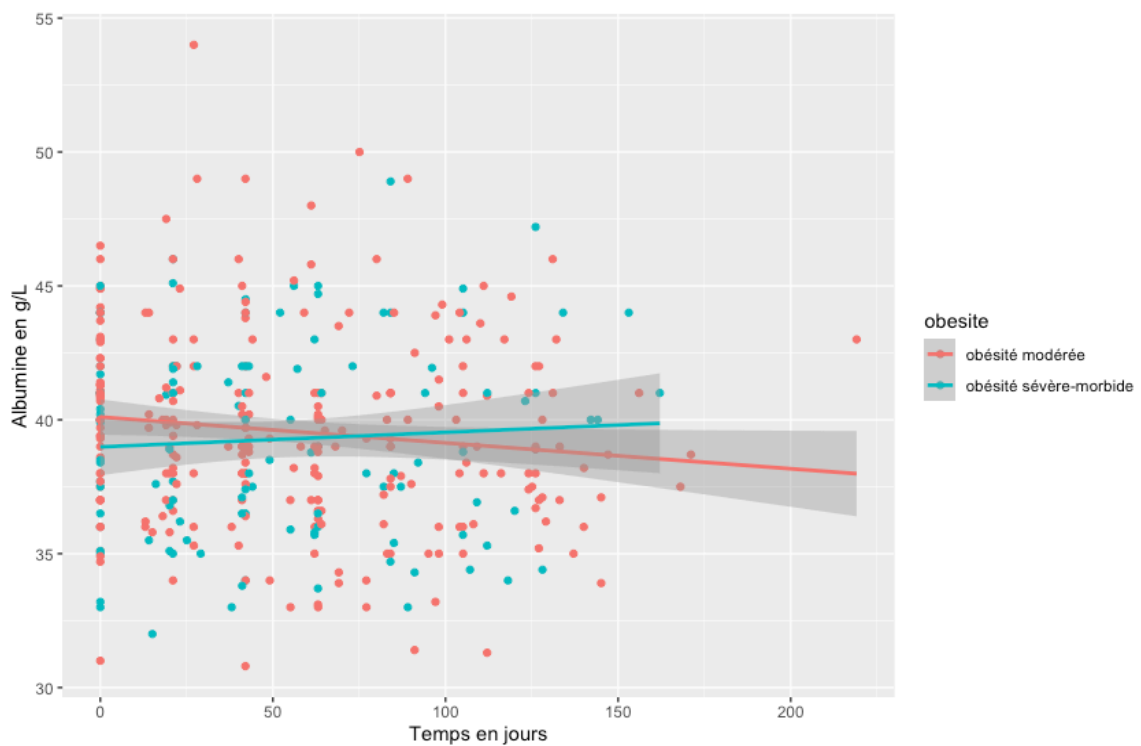


Figure 3 : Évolution de l'albuminémie au cours du traitement en fonction de la corpulence

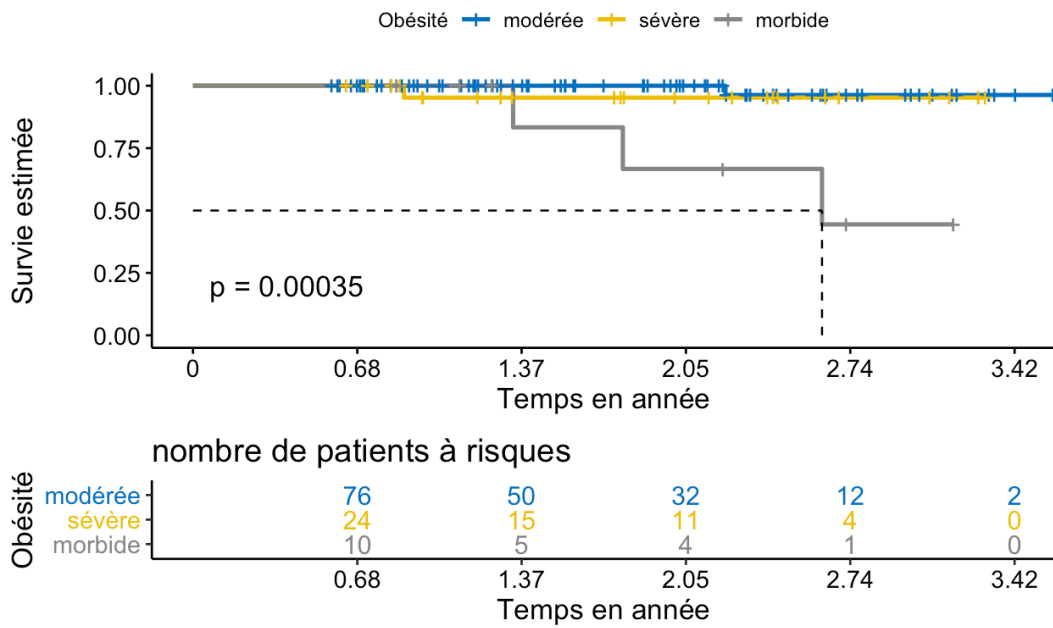


Figure 4 : Survie sans rechute en fonction de la corpulence

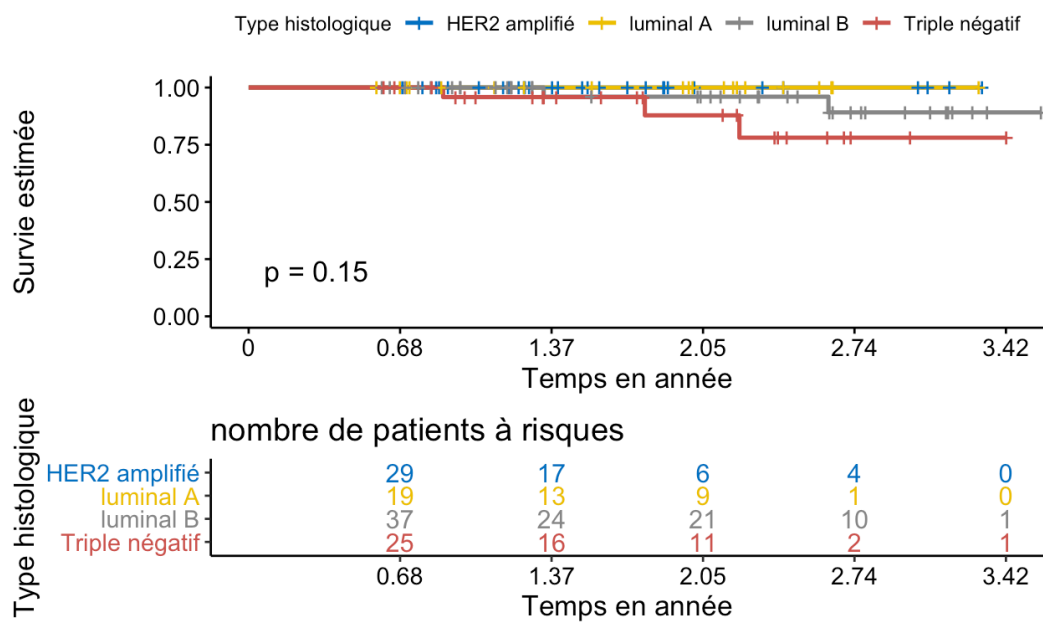


Figure 5 : Survie sans rechute en fonction du type histologique

Discussion

Dans les données de la littérature, les patientes obèses atteintes d'un cancer du sein précoce sont souvent étudiées en comparaison avec des patientes de corpulence normale. La plupart des études ont rapporté des stades de cancer du sein plus avancés (57 % des patientes classées T3 ou avec un envahissement ganglionnaire) et une survie globale diminuée. (11)

Ces études supposent une relative homogénéité des patientes obèses. Néanmoins, les données plaident pour une hétérogénéité concernant les comorbidités des patientes entre elles. (12)

Nous avons fait le choix d'une approche originale en nous intéressant aux différents groupes de patientes obèses, en fonction de leur IMC, en décrivant le suivi de leur cancer du sein en phase précoce au cours de leur traitement par chimiothérapie. Cette étude concernait des patientes hors essais cliniques, sans sélection en fonction de leurs comorbidités.

L'âge moyen des patientes, tout comme le stade de la maladie ou le sous-type histologique n'étaient pas différents entre les groupes de patientes. Le nombre de patientes avec un stade localement avancé était inférieur aux données décrites dans d'autres études pour les stade III (29,5 %), maladie T3 T4 (20 %). L'envahissement ganglionnaire (62 % des patientes) ou le grade SBR 3 (71 %) était équivalent à celui décrit par Ewertz et al. (11) Sur ce point la population semblait homogène, suivant les mêmes critères histo-pronostiques justifiant l'indication d'une chimiothérapie adjuvante.

Les comorbidités fréquemment rencontrées dans notre population correspondent aux comorbidités connues chez le patient obèse telles que le diabète, les pathologies cardiovasculaires, les dysthyroïdies, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies. (13–16)

Résultats

Toxicité

Plus de 430 effets indésirables ont été analysés et les patientes suivies en moyenne sur 6 mois de traitement. L'incidence des effets indésirables hématologiques et non hématologiques d'un grade supérieur au grade 3 était de 15 % et 20 % dans notre étude. Elle est plus fréquente que dans l'étude GAIN (14%). (17) Ces résultats peuvent être expliqués par la proportion de patientes en chimiothérapie néo-adjuvante (28 %) ayant reçu des schémas plus intenses et donc

potentiellement toxiques. Le nombre de réponses complètes histologiques après une chimiothérapie néo-adjuvante est important (54 %).

Nos résultats nous permettent de statuer sur une tolérance clinique acceptable avec peu de patientes ayant eu des réductions de dose ou des cycles reportés. Les résultats de l'étude montrent l'hétérogénéité au sein des trois groupes de patientes. Les toxicités de grades 3-4 hématologiques ont été peu fréquemment rapportées par les patientes de l'étude quel que soit le groupe. On pouvait s'attendre à un nombre important de neutropénies comme c'est le cas chez le patient obèse sous chimiothérapie (18) mais les patientes de l'étude ont reçu une prophylaxie primaire de type facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF) ce qui permet d'expliquer la bonne tolérance hématologique globale.

L'analyse des effets indésirables a permis de révéler que les patientes obèses modérées tolèrent moins bien sur le plan hématologique que les deux autres groupes de patientes. Concernant la toxicité non hématologique c'est l'inverse puisque les patientes obèses modérées présentent une meilleure tolérance que les deux autres groupes de patientes.

Les patientes obèses, morbides notamment présentent plus de comorbidités ou des comorbidités plus sévères. Elles sont plus fragiles et à risque de mauvaise tolérance. Les patientes de notre étude atteintes de comorbidités tolèrent moins bien le traitement avec une toxicité hématologique plus importante.

On retrouve une tolérance digestive altérée et des hypersensibilités plus fréquentes chez les patientes obèses morbides ayant subi une chirurgie bariatrique. Ces patientes présentent le plus souvent des troubles de l'absorption et des carences vitaminiques qui les fragilisent.

Dose intensité

Dans l'étude, il n'y a pas eu de réduction de dose pour les protocoles épirubicine - cyclophosphamide et taxotère et les cycles ont été décalés pour 11 patientes seulement. Une réduction de dose a été observée pour le paclitaxel. Dans notre population pour la majorité des patientes, la dose intensité n'a pas été diminuée. Cela est en accord avec les recommandations émises par l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2012 (7) concernant l'absence de preuves de l'intérêt de limiter les doses de chimiothérapie chez le patient obèse. Cela dans le but d'éviter une perte de chances. (19,20)

Les doses de chimiothérapie ont été calculées en fonction de la surface corporelle (SC) des patientes et la SC a été cappée à 2 m² comme c'est souvent le cas. (21) On peut rappeler que les données de la littérature sont peu nombreuses concernant les patientes présentant une surface corporelle supérieure à 2m² ou un IMC \geq 30 kg/m² et que les formules permettant le calcul de la SC dans cette population ne sont pas assez précises et la sous estiment probablement.

On peut se demander si les patientes de notre étude concernées par une SC supérieure à 2 m² sont sous-dosées. On estime à 10% la perte de dose moyenne entre la dose calculée avec la surface corporelle cappée à 2m² et la dose calculée en prenant la SC réelle des patientes. Il a été montré qu'une dose intensité inférieure à 85% équivalait à ne pas traiter les patients. L'examen des pratiques courantes montre qu'environ 40% des obèses reçoivent des doses limitées non basées sur le poids corporel total. (19,22–24) (25,26)

De plus, l'IMC dont on se sert en routine clinique et dans notre étude n'est pas le reflet de la composition corporelle et un nombre trop faible d'études se sont intéressées à son effet sur la tolérance à la chimiothérapie. Le modèle pharmacocinétique à 4 compartiments (étant le moyen le plus fiable pour examiner cet effet) n'est pas facile à mettre en place. La bonne connaissance des interactions entre la chimiothérapie et la composition corporelle nécessite d'autres investigations. (27)

Facteurs nutritionnels

Nos résultats montrent une prise de poids chez les patientes obèses modérées contrairement aux deux autres groupes. On peut attribuer la prise de poids au cours du traitement à un manque d'activité physique, des modifications des habitudes alimentaires ou encore l'arrêt du tabac. Cependant il est difficile d'expliquer que seules les patientes obèses modérées soient concernées.

Il a été montré qu'un changement de composition corporelle intervient après le diagnostic et le début du traitement. En effet, les patientes présentent une fonte musculaire et une augmentation de leur masse grasse. (22) Il a été établi que 30 à 50% des patientes prennent du poids, plus de 5% du poids de baseline avec une moyenne de 2 à 3 kg dans l'année qui suit le diagnostic. La prise de poids persiste en général jusqu'à 6 ans après le diagnostic. (28–30) (31,32)

Il a été montré que la prise de plus de 10% de poids après le diagnostic est associé à une augmentation de la mortalité.

Les taux d'albumine compris dans les valeurs normales pour la majorité des patientes avant le traitement n'est pas étonnant au regard de la prise en charge précoce et de l'absence de traitement oncologique antérieur. En revanche, la baisse ou l'augmentation de l'albuminémie au cours du traitement en fonction de la corpulence des patientes est à prendre en compte puisque dans notre étude l'hypo-albuminémie était associée à une réduction de dose.

Le manque de données essentiellement dans les groupes de patientes obèses sévères et morbides nous amène à nuancer l'augmentation de l'albuminémie constatée. Des taux d'albumine recueillis tout au long du traitement et de manière équivalente entre les groupes permettraient de confirmer ou non, cette tendance.

La perte de poids et l'augmentation concomitante de l'albuminémie chez certaines patientes de l'étude suggèrent une redistribution de la masse grasse au sein de l'organisme. Ces résultats permettent d'évoquer la nécessité d'un contrôle de l'albuminémie régulier et d'une prise en charge diététique des patientes.

Les variations de poids et d'albuminémie en cours de traitement sont à prendre en compte puisqu'on peut attendre une modification de la tolérance au traitement avec un profil de toxicité différent au cours du traitement oncologique. (33)

Réponse au traitement

L'étude montre des résultats positifs chez les patientes traitées en néo-adjuvante avec des réponses histologiques complètes. En revanche, dans des études publiées il a été montré que le taux de réponse pathologique chez les patientes prises en charge en néo-adjuvant permet d'expliquer le rôle de l'obésité sur l'effet des thérapies systémiques. Un IMC élevé est souvent associé à un taux de réponse et une survie globale moindres. (34)

Les résultats montrent un nombre de rechutes plus important et un nombre de décès supérieur dans le groupe des obèses morbides. Cette information diffère avec les données de littérature puisque l'obésité morbide est associée à un taux de décès plus élevé mais à un nombre de rechutes semblable à celui retrouvé dans les autres classes d'obésité.

Dans l'étude 80% des patientes étaient récepteurs hormonaux positifs. Ces patientes reçoivent une hormonothérapie par voie orale et ces résultats posent la question de l'efficacité de l'hormonothérapie dans cette population de patientes au regard du taux de rechutes précoces.

Se pose la question de l'absorption de l'hormonothérapie chez les patientes obèses morbides et opérées pour une chirurgie bariatrique avec réduction de la surface d'absorption. (35)

Les limites

Plusieurs biais doivent être considérés. Tout d'abord, le biais de mesure que constitue le caractère rétrospectif du recueil de données. Les résultats obtenus reflètent le processus de soins mais également la qualité de la documentation, des dossiers patients. Cette première limite conduit en partie à un nombre relativement important de données imprécises ou manquantes comme le taux d'albumine, son évolution au cours du traitement et les habitudes toxiques des patientes par exemple.

De nombreux résultats non significatifs (comme par exemple les neuropathies alors même que le paclitaxel est hautement neuropathique) peuvent être liés à un manque de puissance statistique dû à l'effectif de notre étude.

Les patientes ont été suivies sur 6 mois et notre étude était basée sur les patientes traitées entre 2017 et 2020. Nous n'avons pas effectué de suivi après la période des 6 mois de traitement, nous manquons de recul concernant la tolérance à long terme ainsi que pour juger de la survie globale.

Nous n'avons pas pris en compte les co-prescriptions des patientes présentant des comorbidités. Au-delà des modifications pharmacocinétiques inhérentes à l'obésité, les traitements des patients polyopathologiques interagissent souvent entre eux et peuvent modifier de ce fait, la tolérance globale au traitement oncologique.

Dans notre étude nous n'avons pas pu corrélérer les données des patientes à leur statut sarcopénique via les données des scanners (indice de masse musculaire mesuré en L3) alors que la sarcopénie peut entraîner une dose de chimiothérapie plus élevée (22,36,37) et que la composition corporelle, comme facteur prédictif et pronostic est un enjeu en oncologie. (38)

Conclusion et perspectives

Cette étude permet de faire un état des lieux de la prise en charge des patientes obèses atteintes d'un cancer du sein à l'Institut du Cancer, Avignon Provence. Plusieurs axes sont à explorer pour améliorer le parcours patient et tendre vers une prise en charge personnalisée.

Une étude de cohorte prospective plus fine avec un effectif plus grand pourrait permettre d'en apprendre davantage. Il serait également intéressant de suivre les patientes au cours du traitement par trastuzumab (39) qui représente, avec les anthracyclines (40) un facteur de risque non négligeable de cardiotoxicité.

Il apparaît nécessaire de tendre vers une individualisation de la prise en charge et non une harmonisation comme c'est le cas aujourd'hui. Cette première étude permet de mesurer l'importance du statut nutritionnel des patientes. Une prise en charge incluant des mesures régulières strictes du taux d'albumine et du poids au cours du traitement semble indiquée.

A l'institut du cancer, les patientes obèses ne bénéficient pas en routine d'une consultation avec une diététicienne. Les consultations sont réservées la plupart du temps aux patientes cachectiques. Une prise en charge pluridisciplinaire comprenant une consultation avec une diététicienne, un pharmacien pour faire un bilan médicamenteux optimisé et une infirmière pourrait améliorer le parcours patient et prévenir les interactions médicamenteuses ainsi que la mauvaise tolérance.

De plus, il serait intéressant d'inclure l'utilisation du logiciel de tomographie informatisée et l'analyse par IRM donnant une image plus claire de la composition corporelle, en début de prise en charge. Cela pourrait jouer un rôle dans la gestion et la planification du traitement des patients obèses à l'avenir mais le coût élevé semble être un frein pour le développement en pratique courante.

Bibliographie

1. INCA. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents [Internet]. Institut National du Cancer. 2019 [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
2. Luthe SK, Hirayama A, Goto T, Faridi MK, Camargo CA, Hasegawa K. Association Between Obesity and Acute Severity Among Patients Hospitalized for Asthma Exacerbation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. déc 2018;6(6):1936-1941.e4.
3. WCRF A. Diet, nutrition, physical activity and breast cancer. 2018 p. 124.
4. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease | Nature Reviews Immunology. *Nat Rev Immunol*. 1 févr 2011 [cité 30 juin 2020];11(2):85-97. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nri2921>
5. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. oct 2010;123(3):627-35.
6. INSERM. Obésité - Une maladie des tissus adipeux [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2019 [cité 10 août 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/obesite>
7. Griggs JJ, Mangu PB, Temin S, Lyman GH. Appropriate Chemotherapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Oncol Pract*. juill 2012 [cité 24 juin 2020];8(4):e59-61. Disponible sur: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JOP.2012.000623>
8. Sparreboom A, Wolff AC, Mathijssen RHJ, Chatelut E, Rowinsky EK, Verweij J, et al. Evaluation of Alternate Size Descriptors for Dose Calculation of Anticancer Drugs in the Obese. *J Clin Oncol*. 20 oct 2007 [cité 7 juill 2020];25(30):4707-13. Disponible sur: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.11.2938>
9. Kaestner SA, Sewell GJ. Chemotherapy Dosing Part I: Scientific Basis for Current Practice and Use of Body Surface Area. *Clin Oncol*. 1 févr 2007 [cité 29 juill 2020];19(1):23-37. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0936655506004146>
10. Lee K, Kruper L, Dieli-Conwright CM, Mortimer JE. The Impact of Obesity on Breast Cancer Diagnosis and Treatment. *Curr Oncol Rep*. 2019 [cité 26 sept 2020];21(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6437123/>
11. Ewertz M, Jensen M-B, Gunnarsdóttir KÁ, Højris I, Jakobsen EH, Nielsen D, et al. Effect of Obesity on Prognosis After Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 29 nov 2010 [cité 28 sept 2020];29(1):25-31. Disponible sur:

<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.29.7614>

12. Vinciguerra F, Baratta R, Farina MG, Tita P, Padova G, Vigneri R, et al. Very severely obese patients have a high prevalence of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Acta Diabetol.* 1 juin 2013 [cité 28 sept 2020];50(3):443-9. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00592-013-0460-3>
13. Apovian CM. Obesity: Definition, Comorbidities, Causes, and Burden. *Am J Manag CARE.* 2016;22(7):10.
14. Salaün H, Thariat J, Vignot M, Merrouche Y, Vignot S. Obésité et cancer. *Bull Cancer (Paris).* 1 janv 2017 [cité 23 mars 2020];104(1):30-41. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455116303484>
15. Raynaud-Simon A, Sanchez M, Quilliot D. Dénutrition chez le sujet âgé obèse. *Nutr Clin Métabolisme.* 1 oct 2017 [cité 5 août 2020];31(4):282-9. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0985056217302042>
16. Cj S, Kk R. Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. Vol. 8, *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy.* *Diabetes Metab Syndr Obes;* 2015 [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26170704/>
17. Furlanetto J, Eiermann W, Marmé F, Reimer T, Reinisch M, Schmatloch S, et al. Higher rate of severe toxicities in obese patients receiving dose-dense (dd) chemotherapy according to unadjusted body surface area: results of the prospectively randomized GAIN study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2016;27(11):2053-9.
18. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer.* 15 janv 2004;100(2):228-37.
19. Griggs JJ, Sorbero MES, Lyman GH. Undertreatment of Obese Women Receiving Breast Cancer Chemotherapy. *Arch Intern Med.* 13 juin 2005 [cité 24 juin 2020];165(11):1267. Disponible sur: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.165.11.1267>
20. Hunter RJ, Navo MA, Thaker PH, Bodurka DC, Wolf JK, Smith JA. Dosing chemotherapy in obese patients: Actual versus assigned body surface area (BSA). *Cancer Treat Rev.* févr 2009 [cité 24 juin 2020];35(1):69-78. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030573720800265X>
21. Carroll J, Protani M, Walpole E, Martin JH. Effect of obesity on toxicity in women treated with adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* nov 2012;136(2):323-30.
22. Heetun A, Cutress RI, Copson ER. Early breast cancer: why does obesity affect prognosis? *Proc Nutr Soc.* 2018;77(4):369-81.

23. Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M, Daidone MG, Pilotti S, Gianni L, et al. 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ*. 27 janv 2005 [cité 24 sept 2020];330(7485):217. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/330/7485/217>
24. Field KM, Kosmider S, Jefford M, Michael M, Jennens R, Green M, et al. Chemotherapy dosing strategies in the obese, elderly, and thin patient: results of a nationwide survey. *J Oncol Pract*. mai 2008;4(3):108-13.
25. Lyman GH, Dale DC, Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 déc 2003;21(24):4524-31.
26. Lyman GH. Impact of chemotherapy dose intensity on cancer patient outcomes. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. janv 2009;7(1):99-108.
27. James FR, Wootton S, Jackson A, Wiseman M, Copson ER, Cutress RI. Obesity in breast cancer--what is the risk factor? *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. avr 2015;51(6):705-20.
28. Makari-Judson G, Judson CH, Mertens WC. Longitudinal patterns of weight gain after breast cancer diagnosis: observations beyond the first year. *Breast J*. juin 2007;13(3):258-65.
29. Chaudhary LN, Wen S, Xiao J, Swisher AK, Kurian S, Abraham J. Weight change associated with third-generation adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *J Community Support Oncol*. oct 2014;12(10):355-60.
30. Han H-S, Lee K-W, Kim JH, Kim S-W, Kim I-A, Oh D-Y, et al. Weight changes after adjuvant treatment in Korean women with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. mars 2009;114(1):147-53.
31. Freedman RJ, Aziz N, Albanes D, Hartman T, Danforth D, Hill S, et al. Weight and body composition changes during and after adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. mai 2004;89(5):2248-53.
32. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer*. août 2015 [cité 30 juin 2020];15(8):484-98. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrc3967>
33. Murry DJ, Riva L, Poplack DG. Impact of nutrition on pharmacokinetics of anti-neoplastic agents. *Int J Cancer Suppl J Int Cancer Suppl*. 1998;11:48-51.
34. Litton JK, Gonzalez-Angulo AM, Warneke CL, Buzdar AU, Kau S-W, Bondy M, et al. Relationship between obesity and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy among women with operable breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 sept 2008;26(25):4072-7.
35. Wills SM, Zekman R, Bestul D, Kuwajerwala N, Decker D. Tamoxifen malabsorption after Roux-en-Y gastric bypass surgery: case series and review of the literature.

Pharmacotherapy. févr 2010;30(2):217.

36. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, 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* [Internet]. 15 avr 2009 [cité 26 sept 2020];15(8):2920-6. Disponible sur: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/15/8/2920>
37. Prado CM, Antoun S, Sawyer MB, Baracos VE. Two faces of drug therapy in cancer: drug-related lean tissue loss and its adverse consequences to survival and toxicity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. mai 2011 [cité 26 sept 2020];14(3):250–254. Disponible sur: https://journals.lww.com/clinicalnutrition/Abstract/2011/05000/Two_faces_of_drug_therapy_in_cancer__drug_related.7.aspx
38. Aleixo GFP, Shachar SS, Deal AM, Nyrop KA, Muss HB, Chen YT, et al. The association of body composition parameters and adverse events in women receiving chemotherapy for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. août 2020;182(3):631-42.
39. Jones LW, Haykowsky M, Peddle CJ, Joy AA, Pituskin EN, Tkachuk LM, et al. Cardiovascular risk profile of patients with HER2/neu-positive breast cancer treated with anthracycline-taxane-containing adjuvant chemotherapy and/or trastuzumab. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. mai 2007;16(5):1026-31.
40. Fumoleau P, Roché H, Kerbrat P, Bonnetterre J, Romestaing P, Fargeot P, et al. Long-term cardiac toxicity after adjuvant epirubicin-based chemotherapy in early breast cancer: French Adjuvant Study Group results. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. janv 2006;17(1):85-92.

Discussion

Les patientes obèses sont souvent comparées aux patientes présentant une corpulence normale dans la littérature. Au regard des nombreuses modifications (physiopathologiques, pharmacocinétiques) induites par l'obésité (101), il semble difficile de comparer des populations aussi différentes. Ce premier travail descriptif est original puisque l'on s'intéresse aux différents groupes et à l'hétérogénéité de cette population en termes de comorbidités. (217)

Concernant les caractéristiques de population (âge moyen, stade tumoral, sous-type histologique) il n'existe pas de différence entre les patientes quel que soit le niveau d'obésité. La population d'étude est homogène, suivant les mêmes critères histo-pronostiques justifiant d'une chimiothérapie adjuvante. Les comorbidités présentées par les patientes de l'étude sont semblables aux comorbidités rencontrées habituellement dans cette population (diabète de type II, pathologies cardiovasculaires, dysthyroïdies, HTA, dyslipidémies).

Notre étude a permis l'analyse de plus de 430 effets indésirables avec des patientes suivies en moyenne 6 mois. Comparativement à l'étude de Furlanetto et al (206) l'incidence des effets indésirables hématologiques et non hématologiques d'un grade supérieur à 3 était plus élevée.

La proportion de patientes qui ont reçu un traitement néo-adjuvant avec un schéma intensifié permet d'expliquer en partie ces résultats. Le nombre de réponses complètes histologiques est satisfaisant dans la population d'étude.

La tolérance clinique au traitement dans notre étude est acceptable au regard du faible nombre de patientes qui ont nécessité une réduction de dose ou un cycle annulé/décalé. La toxicité hématologique de grades 3-4 a été peu fréquemment rapportée par les patientes quel que soit le niveau d'obésité, ce résultat est en accord avec les données de la littérature. (4) Les patients obèses présentent plus souvent des neutropénies sous chimiothérapie (218) mais ça n'a pas été le cas dans notre étude. L'administration d'une prophylaxie primaire par G-CSF permet d'expliquer cette différence.

Les effets indésirables présentés permettent de statuer sur l'hétérogénéité entre les groupes puisque les patientes obèses modérées ont moins bien toléré le traitement sur le plan hématologique alors que les patientes obèses sévères et morbides ont présenté une tolérance digestive altérée par rapport aux autres. Les patientes atteintes de comorbidités qui sont plus fragiles tolèrent moins bien le traitement. De la même manière, les patientes ayant subi une

chirurgie bariatrique et présentant des troubles de l'absorption par exemple, présentent plus facilement des effets indésirables digestifs.

Si on regarde la dose intensité, elle n'a pas été diminuée pour une majorité de patientes. Les prescriptions des oncologues suivent les recommandations émises en 2012 par l'ASCO à la suite d'une conférence de consensus concernant les modalités de prescription des chimiothérapies cytotoxiques chez les patients obèses. (4) Ces recommandations ont établi l'absence de preuves de l'intérêt de limiter les doses de chimiothérapie chez le patient obèse. Il existe une perte de chances et un risque de rechute plus important pour les patients obèses qui reçoivent une dose intensité inférieure à 85%. (219) On peut se demander en revanche si les patientes qui présentent une SC réelle supérieure à 2m² ne sont pas sous dosées puisque les prescriptions sont faites avec une SC cappée à 2m². Cette pratique est adoptée par les cliniciens afin de limiter les effets indésirables mais n'a pas été réellement validée. (202)

Les études pharmacocinétiques pour guider la prescription et l'adaptation des agents cytotoxiques intraveineux chez le patient obèse atteint de cancer manquent. Les habitudes adoptées depuis de nombreuses années concernant la prescription de chimiothérapie dans la population obèse ne sont pas forcément optimales mais il n'existe pas de véritables données pharmacocinétiques suffisantes. On peut rappeler que la population obèse est souvent absente des essais cliniques ce qui limite considérablement les avancées dans ce domaine.

De plus, en pratique courante et dans notre étude c'est l'IMC qui est utilisé alors que cet indice ne reflète pas de manière exacte la composition corporelle des patients qui est, comme facteur prédictif et pronostic un enjeu en oncologie.

Le diagnostic de cancer du sein et la mise en place d'un traitement par chimiothérapie induisent une modification de la composition corporelle. On observe une augmentation de masse grasse concomitante à une fonte musculaire chez la patiente obèse. (140) Une proportion de patientes allant de 30 à 50% prend du poids suite au diagnostic et cette augmentation persiste en général jusqu'à 6 ans après. (139,220) Dans notre étude, seules les patientes obèses modérées ont été concernées et il est difficile d'expliquer cette différence avec les deux autres groupes.

La prise en charge thérapeutique précoce et l'absence de traitement de chimiothérapie antérieur permettent d'expliquer l'albuminémie comprise dans les valeurs normales de la majorité des patientes. En revanche la baisse ou l'augmentation constatées en fonction des groupes est à prendre en compte puisque l'hypoalbuminémie est associée à une réduction des doses de

chimiothérapie. La perte de poids et l'augmentation concomitante de l'albuminémie chez certaines patientes de l'étude suggèrent une redistribution de la masse grasse au sein de l'organisme. Ces résultats permettent d'évoquer la nécessité d'un contrôle de l'albuminémie régulier et d'une prise en charge diététique des patientes.

Concernant la réponse au traitement, les patientes prises en charge en néo-adjuvant ont présenté des résultats positifs avec des réponses histologiques complètes. Dans la littérature il a été montré que l'IMC élevé était associé à un taux de réponse et une survie globale moindres en situation néo-adjuvante. Nous manquons de recul pour en juger dans notre étude.

Les résultats montrent un nombre de rechutes plus important et un nombre de décès supérieur dans le groupe des obèses morbides. Cette information diffère avec les données de littérature puisque l'obésité morbide est associée à un taux de décès plus élevé mais à un nombre de rechutes semblable à celui retrouvé dans les autres classes d'obésité.

Enfin, certains biais doivent être considérés dans notre étude. Le biais de mesure avec le caractère rétrospectif du recueil de données. Cette première limite conduit à un nombre relativement important de données imprécises ou manquantes. L'effectif de notre étude permet d'expliquer certains résultats non significatifs liés à un manque de puissance.

Les patientes ont été suivies sur 6 mois et notre étude était basée sur les patientes traitées entre 2017 et 2020. Nous n'avons pas effectué de suivi après la période des 6 mois de traitement, nous manquons de recul concernant la tolérance à long terme ainsi que pour juger de la survie globale.

Nous n'avons pas pris en compte les co-prescriptions des patientes présentant des comorbidités. Au-delà des modifications pharmacocinétiques inhérentes à l'obésité, les traitements des patients polyopathologiques interagissent souvent entre eux et peuvent modifier la tolérance au traitement.

Enfin, dans notre étude nous n'avons pas pu corrélérer les données des patientes à leur statut sarcopénique via les données des scanners (indice de masse musculaire mesuré en L3) alors qu'il est établi que la sarcopénie peut entraîner une dose de chimiothérapie plus élevée.
(140,221)

Conclusion et perspectives

Ce travail permet de faire un premier état des lieux de la prise en charge des patientes obèses atteintes d'un cancer du sein à l'Institut du Cancer, Avignon Provence. Plusieurs axes sont à explorer afin d'améliorer le parcours patient et tendre vers une prise en charge personnalisée et individualisée.

Cette étude a confirmé l'hétérogénéité de la population obèse concernant les comorbidités et les effets indésirables. L'intérêt de comparer les patientes en fonction de la corpulence et non par rapport aux patientes avec une corpulence normale a été montré. Le statut nutritionnel longtemps négligé, occupe une place prépondérante dans la tolérance au traitement et son efficacité. Il serait intéressant d'inclure l'utilisation du logiciel de tomographie informatisé et l'analyse par IRM donnant une image plus claire de la composition corporelle en début de prise en charge. Cela pourrait jouer un rôle dans la gestion et la planification du traitement des patientes obèses à l'avenir mais le coût élevé semble être un frein pour le développement en pratique courante. La prise en charge actuelle ne comprend pas de réelle consultation pluridisciplinaire (pharmacien, diététicienne, infirmière). La mise en place d'un parcours de soins spécialisé est un enjeu pour une meilleure adhésion et une meilleure tolérance au traitement dans le but d'assurer une prise en charge optimale des patientes obèses.

Les résultats de notre étude font évoquer la nécessité de mener une étude de cohorte prospective portant sur un effectif de patientes plus grand et sur une période plus longue. Enfin et pour aller plus loin dans la compréhension de l'impact de l'obésité sur les traitements, on pourrait envisager de corrélérer les résultats avec les modèles pharmacocinétiques des trois groupes de patientes.

Bibliographie

1. Age - Facteurs de risque [Internet]. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Age>
2. INSERM. Obésité - Une maladie des tissus adipeux [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2019 [cité 15 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/obesite>
3. Viard A. La limitation de la surface corporelle à 2 m² en cancérologie étude descriptive des pratiques de prescription des chimiothérapies injectables à l'institut de cancérologie Lucien Neuwirth [Internet]. Université Claude Bernard Lyon 1; [cité 10 août 2020]. Disponible sur: <http://bibnum.univ-lyon1.fr/nuxeo/restAPI/preview/default/8b6e3a72-4276-4a36-b1ad-f4dfcd12cc4d/default/>
4. Griggs JJ, Mangu PB, Temin S, Lyman GH. Appropriate Chemotherapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Oncol Pract* 30: 1553-1561, juill 2012 [cité 24 juin 2020];8(4):e59-61. Disponible sur: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JOP.2012.000623>
5. INCA. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents [Internet]. Institut National du Cancer. 2019 [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
6. Santé Publique France. Cancers [Internet]. Santé publique France. 2019 [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/cancers](https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers)
7. Boyd NF, Martin LJ, Yaffe MJ, Minkin S. Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. *Breast Cancer Res BCR*. 2011;13(6):223.
8. INCA. Antécédents familiaux - Facteurs de risque [Internet]. Institut National du Cancer. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Antecedents-familiaux>
9. INCA. Prédispositions génétiques - Facteurs de risque [Internet]. Institut National du Cancer. 2019 [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Predispositions-genetiques>
10. Body G, Deffieux X, Deruelle P, Graesslin O, Huissoud C. Gynécologie Obstétrique [Internet]. 4^{ème} édition. 2018 [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: [https://www-elsevierlibrary-fr.lama.univ-amu.fr/pdfreader/gynecologie-obsttrique15187236](https://www.elsevierlibrary-fr.lama.univ-amu.fr/pdfreader/gynecologie-obsttrique15187236)
11. Hartmann LC, Lindor NM. The Role of Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 4 févr 2016;374(5):454-68.
12. Armaou S, Pertesi M, Fostira F, Thodi G, Athanasopoulos PS, Kamakari S, et al.

Contribution of BRCA1 germ-line mutations to breast cancer in Greece: a hospital-based study of 987 unselected breast cancer cases. *Br J Cancer*. 7 juill 2009;101(1):32-7.

13. INCA. Tabac, alcool et surpoids - Facteurs de risque [Internet]. Institut National du Cancer. 2009 [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Tabac-alcool-et-surpoids>

14. INCA. Facteurs de risque - Cancer du sein [Internet]. Institut National du Cancer. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque>

15. Liu Y, Nguyen N, Colditz GA. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. *Womens Health Lond Engl*. janv 2015 [cité 3 avr 2020];11(1):65-77. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4299758/>

16. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. nov 2012 [cité 3 avr 2020];13(11):1141-51. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3488186/>

17. DeSantis CE, Fedewa SA, Sauer AG, Kramer JL, Smith RA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. *CA Cancer J Clin*. 2016 [cité 3 avr 2020];66(1):31-42. Disponible sur: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21320>

18. Clavel-Chapelon F, E3N Group. Cumulative number of menstrual cycles and breast cancer risk: results from the E3N cohort study of French women. *Cancer Causes Control CCC*. nov 2002;13(9):831-8.

19. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 17 juill 2002;288(3):321-33.

20. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet Lond Engl*. 9 août 2003;362(9382):419-27.

21. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer*. 10 avr 2005;114(3):448-54.

22. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. janv 2008;107(1):103-11.

23. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 07

2017;377(23):2228-39.

24. Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol.* 2007;8(12):1065-6.

25. Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG, Boice JD. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res.* août 2002;158(2):220-35.

26. Colditz GA. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* avr 2005;14(4):768-72.

27. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol.* 1 mars 2001 [cité 15 juill 2020];2(3):133-40. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(00\)00254-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(00)00254-0/abstract)

28. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet Lond Engl.* 20 juill 2002;360(9328):187-95.

29. INCA. Lutter contre le cancer du sein : des petits gestes pour prévenir près de 20 000 cancers par an - Dossiers et communiqués de presse [Internet]. Institut National du Cancer. 2019 [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Presse/Dossiers-et-communiqués-de-presse/Lutter-contre-le-cancer-du-sein-des-petits-gestes-pour-prevenir-pres-de-20-000-cancers-par-an>

30. Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami H-O. Effect of Screening Mammography on Breast-Cancer Mortality in Norway. *N Engl J Med.* 23 sept 2010 [cité 5 avr 2020];363(13):1203-10. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000727>

31. Dépistage du cancer du sein : orienter vos patientes en fonction de leur niveau de risque - Dépistage du cancer du sein [Internet]. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Orienter-vos-patientes>

32. Béatrice L-S, Chiara S, Dana L, Lamia B-T, Véronique B, Franca B, et al. Breast-Cancer Screening — Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2015;6.

33. Bleyer A, Welch HG. Effect of Three Decades of Screening Mammography on Breast-Cancer Incidence. *N Engl J Med.* 22 nov 2012 [cité 5 avr 2020];367(21):1998-2005. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1206809>

34. INCA. Anatomie du sein - Cancer du sein [Internet]. Institut National du Cancer. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein>

35. Colin-Cassin C. Activité PPAR γ -indépendante des ligands de PPAR γ : une piste

pour le traitement des cancers du sein ?. Université de Lorraine; 2013 [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/DDOC_T_2013_0232_COLIN_CASSIN.pdf

36. Société canadienne du cancer. Les seins [Internet]. Société canadienne du cancer. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/breast-cancer/the-breasts/?region=on>

37. Hernández LG, van Steeg H, Luijten M, van Benthem J. Mechanisms of non-genotoxic carcinogens and importance of a weight of evidence approach. *Mutat Res Mutat Res*. sept 2009 [cité 3 avr 2020];682(2-3):94-109. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1383574209000428>

38. INCA. Définition cancérogène [Internet]. Institut National du Cancer. [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancerogenese>

39. Liu Y, Yin T, Feng Y, Cona MM, Huang G, Liu J, et al. Mammalian models of chemically induced primary malignancies exploitable for imaging-based preclinical theragnostic research. *Quant Imaging Med Surg*. oct 2015 [cité 3 avr 2020];5(5):708-29. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4671963/>

40. Helou ME. Exploration de l'impact de l'exposition chronique et faibles doses de facteurs environnementaux sur les cellules pré-cancéreuses mammaires MCF10AT1. :221.

41. Cassan T. Le bilan sénologique : indication et interprétation. *Médecine Nucl*. 1 juill 2017 [cité 1 avr 2020];41(4):267-72. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928125817302905>

42. Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, Dryden MJ, Dogan BE. BI-RADS® fifth edition: A summary of changes. *Diagn Interv Imaging*. 1 mars 2017 [cité 1 avr 2020];98(3):179-90. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211568417300013>

43. Balleyguier C, Thomassin-Naggara I. BI-RADS 2013 en mammographie : petit guide des nouveautés. *Imag Femme* [Internet]. 1 mars 2015 [cité 1 avr 2020];25(1):1-7. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1776981715000024>

44. Wendum D. Anatomie et cytologie pathologiques [Internet]. 3ème édition. 2019 [cité 4 avr 2020]. Disponible sur: <https://www-elsevierelibrary-fr.lama.univ-amu.fr/pdfreader/anatomie-et-cytologie-pathologiques>

45. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, Rijn M van de, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. août 2000 [cité 4 avr 2020];406(6797):747-52. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/35021093>

46. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 11 sept 2001;98(19):10869-74.

47. Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive Risk Factors and Breast Cancer Subtypes: A Review of the Literature. *Breast Cancer Res Treat.* févr 2014 [cité 5 avr 2020];144(1):1-10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4026199/>
48. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 30 mars 2015 [cité 5 avr 2020];107(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4603551/>
49. Mailliez A. Ce que le radiologue doit savoir des nouvelles classifications moléculaires des cancers du sein. *Imag Femme.* déc 2014 [cité 4 avr 2020];24(4):159-64. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1776981714000959>
50. Cottu P. Attitudes Diagnostiques et thérapeutiques, protocoles de traitement 2019-2020. :131.
51. Info cancer. Cancer du sein - Formes de la maladie - La stadification [Internet]. Info Cancer. 2018 [cité 26 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/la-stadification.html/>
52. O'Sullivan B, Brierley J, Byrd D, Bosman F, Kehoe S, Kossary C, et al. The TNM classification of malignant tumours—towards common understanding and reasonable expectations. *Lancet Oncol.* juill 2017 [cité 19 mars 2020];18(7):849-51. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5851445/>
53. INCA. Les grades du cancer - Cancer du sein [Internet]. Institut National du Cancer. [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-grades-du-cancer>
54. Campus d'anatomie pathologique - Collège français des pathologistes - Tumeurs du sein [Internet]. [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_32/site/html/3.html
55. INCA. Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) - Cancer du sein [Internet]. Institut National du Cancer. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie>
56. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol.* janv 2014;15(1):23-34.
57. Hennequin C, Barillot I, Azria D, Belkacémi Y, Bollet M, Chauvet B, et al. Radiothérapie du cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie.* 1 sept 2016 [cité 1 mai 2020];20:S139-46. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1278321816301494>
58. INCA. Radiothérapie - Cancer du sein [Internet]. Institut National du Cancer. 2020 [cité

1 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Radiotherapie>

59. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 févr 2008;26(5):778-85.
60. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 nov 2001;19(22):4224-37.
61. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Porta VG, Semiglazov V, Lluch A, et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2009;27(15):2474-81.
62. Fujii T, Le Du F, Xiao L, Kogawa T, Barcenas CH, Alvarez RH, et al. Effectiveness of an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol*. déc 2015;1(9):1311-8.
63. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, 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 Lond Engl*. 4 févr 2012;379(9814):432-44.
64. Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 2018;36(23):2433-43.
65. Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, Sadeghi S, Martin M, Chan A, et al. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 oct 2011;29(29):3877-84.
66. Jones et al. S. Phase III Trial Comparing Doxorubicin Plus Cyclophosphamide With Docetaxel Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer | *Journal of Clinical Oncology*. *JCO*. 2006 [cité 25 juin 2020]; Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2006.06.5391?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&
67. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, et al. ESO-ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 19 mars 2020;

68. Gray R, Bradley R, Braybrooke J, Liu Z, Peto R, Davies L, et al. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *The Lancet*. 6 avr 2019 [cité 29 juill 2020];393(10179):1440-52. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)33137-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)33137-4/abstract)
69. Sawyer DB. Anthracyclines and Heart Failure. *N Engl J Med*. 21 mars 2013 [cité 15 mai 2020];368(12):1154-6. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcibr1214975>
70. Potier A, Ederhy S, Ancedy Y, Etienney A, Soulat-Dufour L, Chauvet M, et al. Stratégie de dépistage précoce de la toxicité cardiaque secondaire aux anthracyclines et thérapies moléculaires ciblées. *Bull Cancer (Paris)*. juill 2016 [cité 15 mai 2020];103(7-8):667-73. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007455116300856>
71. Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, Hansen J, Jensen BV, Dombernowsky P. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1 nov 1998 [cité 29 juill 2020];16(11):3502-8. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.1998.16.11.3502>
72. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2005;23(30):7685-96.
73. Tripaydonis A, Conyers R, Elliott DA. Pediatric Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Mechanisms, Pharmacogenomics, and Pluripotent Stem-Cell Modeling. *Clin Pharmacol Ther*. mars 2019 [cité 15 mai 2020];105(3):614-24. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/cpt.1311>
74. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit, Epirubicine [Internet]. 2013 [cité 24 juin 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0223685.htm>
75. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit, Doxorubicine [Internet]. 2011 [cité 24 juin 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0202161.htm>
76. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. févr 2017 [cité 15 mai 2020];31(1):63-75. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s10557-016-6711-0>
77. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit, Docétaxel [Internet]. 2013 [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0221512.htm>
78. ANSM. Docétaxel : information suite au Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) du 28 mars 2017 - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. 2017 [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Docetaxel-information-suite-au-Comite-technique-de-pharmacovigilance-CTPV-du-28-mars-2017-Communiqué>

79. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - Carboplatine Accord 10 mg/ml, solution pour perfusion [Internet]. Base de données publique des médicaments. 2019 [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69067841&typedoc=R>
80. Deluche E, Pierga J-Y. Chimiothérapie et femme jeune dans le cancer du sein : quelle prise en charge ? *Bull Cancer (Paris)*. 1 déc 2019 [cité 3 sept 2020];106(12, Supplement 1):S19-23. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455120300436>
81. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 1 juin 2014 [cité 3 sept 2020];15(7):747-56. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204514701603>
82. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, De Laurentiis M, Boni C, Cavazzini G, et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 9 mai 2015;385(9980):1863-72.
83. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa052306>. 8 oct 2009 [cité 25 juin 2020]; Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa052306?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0www.ncbi.nlm.nih.gov
84. Romond EH et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer | NEJM. *NEJM*. 2005 [cité 25 juin 2020]; Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa052122?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov
85. Slamon et al. D. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer | NEJM. *NEJM*. 2011 [cité 25 juin 2020]; Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0910383?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov
86. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial - *The Lancet*. *The Lancet*. 2013 [cité 25 juin 2020]; Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)61094-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)61094-6/fulltext)
87. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-

negative cohort. *The Lancet*. 30 janv 2010 [cité 25 juin 2020];375(9712):377-84. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)61964-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)61964-4/abstract)

88. Gianni et al. L. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort - *The Lancet Oncology*. *The Lancet Oncology*. 2014 [cité 25 juin 2020]; Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)70080-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70080-4/fulltext)

89. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet*. 9 mars 2013 [cité 6 mai 2020];381(9869):805-16. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)61963-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)61963-1/abstract)

90. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit, Tamoxifène [Internet]. 2013 [cité 24 juin 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0222224.htm>

91. Yavas G, Yavas C, Acar H, Toy H, Yuce D, Ata O. Comparison of the effects of aromatase inhibitors and tamoxifen on radiation-induced lung toxicity: results of an experimental study. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. mars 2013;21(3):811-7.

92. Ishitobi M, Shiba M, Nakayama T, Motomura K, Koyama H, Nishiyama K, et al. Treatment Sequence of Aromatase Inhibitors and Radiotherapy and Long-term Outcomes of Breast Cancer Patients. *Anticancer Res*. 8 janv 2014 [cité 6 juill 2020];34(8):4311-4. Disponible sur: <http://ar.iiarjournals.org/content/34/8/4311>

93. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 27 2011;378(9793):771-84.

94. Saltel-Fulero A, Donnadiou A, Leman-Detours S, Cottu P. Nouvelles options en hormonothérapie adjuvante des cancers du sein. *Bull Cancer (Paris)*. janv 2016 [cité 2 mai 2020];103(1):104-12. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007455115003173>

95. Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, Zhang Y, Ahmed I, Piper T, et al. Breast Cancer Index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen—To Offer More? (aTTom) trial. *Ann Oncol*. nov 2019 [cité 6 mai 2020];30(11):1776-83. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6927322/>

96. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 12 juill 2018 [cité 6 juill 2020];379(2):122-37. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803164>

97. Debled M, Dalenc F, Mauriac L, Brain E. [Medical treatments of endocrine-sensitive Her-2 negative breast cancers: a review]. *Bull Cancer (Paris)*. juin 2011;98(6):655-70.
98. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. 2017 nov [cité 1 août 2020] p. 147. Disponible sur: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
99. Husson M-C. Dossier du CNHIM - Anticancéreux: utilisation pratique. 7ème. CNHIM; 2014. 598 p. (XXXIV; vol. 34 5-6).
100. Bardin C. Evaluation de différents descripteurs de poids chez le sujet obèse à l'aide d'un modèle de pharmacocinétique de population - application à la metformine, la morphine et l'imatinib [Internet] [phdthesis]. Université René Descartes - Paris V; 2012 [cité 24 juin 2020]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00806110>
101. Kaestner SA, Sewell GJ. Chemotherapy Dosing Part I: Scientific Basis for Current Practice and Use of Body Surface Area. *Clin Oncol*. 1 févr 2007 [cité 29 juill 2020];19(1):23-37. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0936655506004146>
102. Gurney H. Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative. *J Clin Oncol*. 1 sept 1996 [cité 29 juill 2020];14(9):2590-611. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.1996.14.9.2590>
103. Chauvergne J, Hoerni B. Chimiothérapie anticancéreuse [Internet]. 4ème. Elsevier Masson; 2001 [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.unitheque.com/chimiotherapie-anticancereuse/abreges/elsevier-masson/Livre/1268>
104. Chatelut E. [Pharmacokinetics and impaired organic functions]. *Bull Cancer (Paris)*. nov 2011;98(11):1347-54.
105. Houin G. Pharmacocinétique [Internet]. Unithèque. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.unitheque.com/pharmacocinetique/ellipses/Livre/3444>
106. Lansiaux A, Pourquier P. Mécanismes moléculaires et déterminants de la réponse aux inhibiteurs de topo-isomérases II. *Bull Cancer (Paris)*. 1 nov 2011 [cité 23 août 2020];98(11):1299-310. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455115305567>
107. Bour Dill C. Distribution intracellulaire des anthracyclines : implication dans le processus de mort cellulaire induite et le phénotype de résistance pléiotrope [Internet]. [Nancy]: Université Henry Poincaré; 2018 [cité 1 sept 2020]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01754383>
108. MUNCK J-N. Pharmacologie expérimentale et clinique des anthracyclines : contribution à la rationalisation de leur utilisation par voie locoregionale [Internet] [These de doctorat]. Paris 6; 1997 [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/1997PA066477>

109. Joerger M, Huitema ADR, Richel DJ, Dittrich C, Pavlidis N, Briasoulis E, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin and cyclophosphamide in breast cancer patients: a study by the EORTC-PAMM-NDDG. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(12):1051-68.
110. Simon N, Coiteux V, Bruno B, Taque S, Charbonnier A, Souchet L, et al. Adaptation des doses de médicament des conditionnements de greffe de cellules souches hématopoïétiques dans des populations avec comorbidité : obésité, maladie rénale chronique ou hépatopathie : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)*. 1 déc 2017 [cité 29 juill 2020];104(12, Supplement):S99-105. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455117302734>
111. Belfayol-Pisante L, Guillevin L, Tod M, Fauvelle F. Pharmacokinetics of cyclophosphamide (CP) and 4-OH-CP/aldophosphamide in systemic vasculitis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2000 [cité 29 juill 2020];14(4):415-21. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1472-8206.2000.tb00424.x>
112. Mahier S. Le taxol et ses nouvelles sources d'approvisionnement. :109.
113. Schieven PG, Royer B. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique du docétaxel. *Thérapie*. 1 mai 2010 [cité 8 juill 2020];65(3):201-6. Disponible sur: <https://www.journal-therapie.org/articles/therapie/abs/2010/03/th101852/th101852.html>
114. Kim Y-S, Song R, Hyun Kim D, Jun M-J, Sohn Y-S. Synthesis, biodistribution and antitumor activity of hematoporphyrin-platinum(II) conjugates. *Bioorg Med Chem*. 17 avr 2003;11(8):1753-60.
115. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - CYCLOPHOSPHAMIDE SANDOZ 500 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. Base de données publique des médicaments. 2017 [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68564413&typedoc=R#RcpPosoAdmin>
116. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit, Paclitaxel [Internet]. 2015 [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0254588.htm>
117. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - FLUOROURACILE ACCORD 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. Base de données publique des médicaments. 2019 [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65502207&typedoc=R>
118. Obésité [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/obesite>

119. Obésité et surpoids [Internet]. [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
120. OMS. Obésité [Internet]. WHO. World Health Organization; 2020 [cité 15 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/topics/obesity/fr/>
121. Farah Z, Lucas-Martini L, Basdevant A. Epidémiologie et physiopathologie de l'obésité. Mises À Jour En Gynécologie Médicale. 2012;
122. Cancer et environnement. Epigénétique, cancer et environnement [Internet]. Cancer et environnement. [cité 15 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/409-Epigenetique-et-environnement.ce.aspx>
123. Obésité adulte - argumentaire - 30 septembre 2011[Internet]. [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011_09_30_obesite_adulte_argumentaire.pdf
124. Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* 2005. mai 2010;34(5):791-9.
125. HAS. Recommandation de bonne pratique - surpoids et obésité de l'adulte: prise en charge médicale de premier recours [Internet]. Paris: Haute Autorité de Santé; 2011 sept [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011_09_30_obesite_adulte_argumentaire.pdf
126. OMS. Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale [Internet]. WHO. World Health Organization; 2003 [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/fr/
127. Salaün H, Thariat J, Vignot M, Merrouche Y, Vignot S. Obésité et cancer. *Bull Cancer (Paris)*. 1 janv 2017 [cité 23 mars 2020];104(1):30-41. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455116303484>
128. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E, et al. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obes Facts*. 2008;1(2):106-16.
129. Raynaud-Simon A, Sanchez M, Quilliot D. Dénutrition chez le sujet âgé obèse. *Nutr Clin Métabolisme*. 1 oct 2017 [cité 5 août 2020];31(4):282-9. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0985056217302042>
130. Luthe SK, Hirayama A, Goto T, Faridi MK, Camargo CA, Hasegawa K. Association Between Obesity and Acute Severity Among Patients Hospitalized for Asthma Exacerbation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. déc 2018;6(6):1936-1941.e4.
131. Fontenelle LC, Feitosa MM, Severo JS, Freitas TEC, Morais JBS, Torres-Leal FL, et al. Thyroid Function in Human Obesity: Underlying Mechanisms. *Horm Metab Res*. déc 2016

[cité 10 août 2020];48(12):787-94. Disponible sur: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0042-121421>

132. Kang C, LeRoith D, Gallagher EJ. Diabetes, Obesity, and Breast Cancer. *Endocrinology*. 12 sept 2018 [cité 10 août 2020];159(11):3801-12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6202853/>

133. Riedel N, Lautenbach A, Wienecke JW, Mann O, Flitsch J, Aberle J. Development of Obesity-Associated Comorbidities Post Bariatric Surgery with a Special Focus on Diabetes Remission and Short-Term Relapse. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc*. sept 2018;126(9):577-83.

134. WCRF A. Diet, nutrition, physical activity and breast cancer. 2018 p. 124.

135. Arnold M, Touillaud M, Dossus L, Freisling H, Bray F, Margaritis I, et al. Cancers in France in 2015 attributable to high body mass index. *Cancer Epidemiol*. févr 2018 [cité 6 juill 2020];52:15-9. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877782117301972>

136. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 1 févr 2011;11(2):85-97. Disponible sur: <https://doi.org/10.1038/nri2921>

137. Laurent V, Nieto L, Valet P, Muller C. [Adipose tissue and cancer: a high risk tandem]. *Med Sci MS*. avr 2014;30(4):398-404.

138. Fallone F, Deudon R, Muller C, Vaysse C. Cancer du sein, obésité et tissu adipeux: Un trio à haut risque. *médecine/sciences*. déc 2018 [cité 30 juin 2020];34(12):1079-86. Disponible sur: <https://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/2018298>

139. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer*. août 2015 [cité 30 juin 2020];15(8):484-98. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrc3967>

140. Heetun A, Cutress RI, Copson ER. Early breast cancer: why does obesity affect prognosis? *Proc Nutr Soc*. 2018;77(4):369-81.

141. Chan DSM, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer—systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol*. 1 oct 2014 [cité 30 juin 2020];25(10):1901-14. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419365950>

142. Gadéa É, Thivat É, Wang-Lopez Q, Viala M, Paulon R, Planchat É, et al. Valeur péjorative des variations de poids en cours de chimiothérapie dans le cancer du sein non métastatique : causes, mécanismes impliqués et stratégies préventives. *Bull Cancer (Paris)*. 1 sept 2013 [cité 23 août 2020];100(9):865-70. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455115302265>

143. Cancer et environnement. Obésité et risque de cancer | Cancer et environnement [Internet]. Cancer environnement. 2018 [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/497-Obesite-et-cancer.ce.aspx>
144. Forbes GB, Welle SL. Lean body mass in obesity. *Int J Obes*. 1983;7(2):99-107.
145. Cheymol G. Effects of Obesity on Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1 sept 2000 [cité 10 juill 2020];39(3):215-31. Disponible sur: <https://doi.org/10.2165/00003088-200039030-00004>
146. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis*. 1 juill 1972 [cité 24 juin 2020];25(6):329-43. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0021968172900276>
147. Chemama S, Raynard B, Antoun S. Conséquences de la diminution de la masse musculaire sur la tolérance des traitements anticancéreux. *Bull Cancer (Paris)*. sept 2016 [cité 24 juin 2020];103(9):786-93. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007455116300406>
148. Yu C-Y, Lo Y-H, Chiou W-K. The 3D scanner for measuring body surface area: a simplified calculation in the Chinese adult. *Appl Ergon*. mai 2003;34(3):273-8.
149. Mosteller et al. Simplified Calculation of Body-Surface Area. *N Engl J Med*. 22 oct 1987 [cité 24 juin 2020];317(17):1098-1098. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198710223171717>
150. Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique - ANEPC. Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie [Internet]. 1^{re} éd. Elsevier Masson; 2016 [cité 29 juill 2020]. 344 p. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/pharmacie-clinique-pratique-en-oncologie-9782294734885.html>
151. Thomas F, Chatelut E. La lettre du pharmacologue - Individualisation des doses en oncologie. Edimark. 2008 [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/lettre-pharmacologue/individualisation-doses-oncologie>
152. Baker SD, Verweij J, Rowinsky EK, Donehower RC, Schellens JHM, Grochow LB, et al. Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991-2001. *J Natl Cancer Inst*. 18 déc 2002;94(24):1883-8.
153. Mathijssen RHJ, Jong FA de, Loos WJ, Bol JM van der, Verweij J, Sparreboom A. Flat-Fixed Dosing Versus Body Surface Area–Based Dosing of Anticancer Drugs in Adults: Does It Make a Difference? *The Oncologist*. 2007 [cité 7 juill 2020];12(8):913-23. Disponible sur: <https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1634/theoncologist.12-8-913>
154. Levêque D. Use of body weight and body surface area in dosing of anticancer agents in adult patients. *Bull Cancer (Paris)*. juill 2007;94(7):647-51.
155. Chatelut et al. Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of

chemotherapeutic agents. 2012 [cité 24 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3461153/>

156. Williamson S, Polwart C. Guidelines for the dose banding of cancer chemotherapy. *NECN dose banding guidelines*. 2011;pp.15-15.

157. Sardinha LB, Silva AM, Minderico CS, Teixeira PJ. Effect of body surface area calculations on body fat estimates in non-obese and obese subjects. *Physiol Meas*. 1 nov 2006 [cité 24 juin 2020];27(11):1197-209. Disponible sur: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0967-3334/27/11/012>

158. Han PY, Duffull SB, Kirkpatrick CMJ, Green B. Dosing in Obesity: A Simple Solution to a Big Problem. *Clin Pharmacol Ther*. 2007 [cité 14 juill 2020];82(5):505-8. Disponible sur: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/sj.clpt.6100381>

159. Sparreboom A, Wolff AC, Mathijssen RHJ, Chatelut E, Rowinsky EK, Verweij J, et al. Evaluation of Alternate Size Descriptors for Dose Calculation of Anticancer Drugs in the Obese. *J Clin Oncol*. 20 oct 2007 [cité 7 juill 2020];25(30):4707-13. Disponible sur: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.11.2938>

160. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(2):71-87.

161. Green B, Duffull S. Caution when lean body weight is used as a size descriptor for obese subjects. *Clin Pharmacol Ther*. déc 2002;72(6):743-4.

162. Kokuhu T, Fukushima K, Ushigome H, Yoshimura N, Sugioka N. Dose Adjustment Strategy of Cyclosporine A in Renal Transplant Patients: Evaluation of Anthropometric Parameters for Dose Adjustment and C0 vs. C2 Monitoring in Japan, 2001-2010. *Int J Med Sci*. 2013 [cité 17 sept 2020];10(12):1665-73. Disponible sur: <http://www.medsci.org/v10p1665.htm>

163. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(10):1051-65.

164. Müller MJ. Ideal body weight or BMI: so, what's it to be? *Am J Clin Nutr*. 2016;103(5):1193-4.

165. Devine BJ. Gentamicin therapy. *Gentamicin Ther*. 1974;

166. Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol*. août 2004 [cité 29 juill 2020];58(2):119-33. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1884581/>

167. Tao W, Lagergren J. Clinical management of obese patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. sept 2013;10(9):519-33.

168. Cho S-J, Yoon I-S, Kim D-D. Obesity-related physiological changes and their

pharmacokinetic consequences. *J Pharm Investig.* 1 juin 2013 [cité 11 juill 2020];43(3):161-9. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s40005-013-0073-4>

169. Wisén O, Hellström PM. Gastrointestinal motility in obesity. *J Intern Med.* avr 1995;237(4):411-8.

170. Adams JP, Murphy PG. Obesity in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth.* juill 2000;85(1):91-108.

171. Jansson PA, Larsson A, Lönnroth PN. Relationship between blood pressure, metabolic variables and blood flow in obese subjects with or without non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest.* oct 1998;28(10):813-8.

172. Abel ED, Litwin Sheldon E, Sweeny G. Cardiac Remodeling in Obesity. *Physiol Rev.* avr 2008 [cité 29 juill 2020];88(2):389-419. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2915933/>

173. Hunter RJ, Navo MA, Thaker PH, Bodurka DC, Wolf JK, Smith JA. Dosing chemotherapy in obese patients: Actual versus assigned body surface area (BSA). *Cancer Treat Rev.* févr 2009 [cité 24 juin 2020];35(1):69-78. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030573720800265X>

174. Benedek IH, Blouin RA, McNamara PJ. Serum protein binding and the role of increased alpha 1-acid glycoprotein in moderately obese male subjects. *Br J Clin Pharmacol.* déc 1984 [cité 30 juill 2020];18(6):941-6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1463695/>

175. Abernethy DR, Greenblatt DJ. Phenytoin disposition in obesity. Determination of loading dose. *Arch Neurol.* mai 1985;42(5):468-71.

176. Zavorsky GS. Cardiopulmonary aspects of obesity in women. *Obstet Gynecol Clin North Am.* juin 2009;36(2):267-84, viii.

177. Kyle UG, Piccoli A, Pichard C. Body composition measurements: interpretation finally made easy for clinical use. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* juill 2003;6(4):387-93.

178. Martinoli R, Mohamed EI, Maiolo C, Cianci R, Denoth F, Salvadori S, et al. Total body water estimation using bioelectrical impedance: a meta-analysis of the data available in the literature. *Acta Diabetol.* oct 2003;40 Suppl 1:S203-206.

179. Gandhi A, Moorthy B, Ghose R. Drug disposition in pathophysiological conditions. *Curr Drug Metab.* nov 2012;13(9):1327-44.

180. Fisher E, Schulze MB, Stefan N, Häring H-U, Döring F, Joost H-G, et al. Association of the FTO rs9939609 Single Nucleotide Polymorphism With C-reactive Protein Levels. *Obesity.* 2009 [cité 14 juill 2020];17(2):330-4. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/oby.2008.465>

181. Harnois F, Msika S, Sabaté J-M, Mechler C, Jouet P, Barge J, et al. Prevalence and predictive factors of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg.* févr 2006;16(2):183-8.
182. Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. *World J Gastroenterol.* 21 juin 2011;17(23):2801-11.
183. Bertilsson PM, Olsson P, Magnusson KE. Cytokines influence mRNA expression of cytochrome P450 3A4 and MDRI in intestinal cells. *J Pharm Sci.* mai 2001;90(5):638-46.
184. Goralski KB, Hartmann G, Piquette-Miller M, Renton KW. Downregulation of *mdr1a* expression in the brain and liver during CNS inflammation alters the in vivo disposition of digoxin. *Br J Pharmacol.* mai 2003;139(1):35-48.
185. Flechner SM, Kolbeinsson ME, Tam J, Lum B. The impact of body weight on cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Transplantation.* mai 1989;47(5):806-10.
186. Hunt CM, Westerkam WR, Stave GM, Wilson JA. Hepatic cytochrome P-4503A (CYP3A) activity in the elderly. *Mech Ageing Dev.* juin 1992;64(1-2):189-99.
187. Higuchi H, Satoh T, Arimura S, Kanno M, Endoh R. Serum inorganic fluoride levels in mildly obese patients during and after sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg.* nov 1993;77(5):1018-21.
188. Blouin RA, Warren GW. Pharmacokinetic considerations in obesity. *J Pharm Sci.* janv 1999;88(1):1-7.
189. Abernethy DR, Greenblatt DJ. Pharmacokinetics of drugs in obesity. *Clin Pharmacokinet.* avr 1982;7(2):108-24.
190. Lloret-Linares C, Declèves X, Bergmann J-F. Pharmacokinetics of drugs in obese subjects. *Médecine Thérapeutique* vol 19. 1 juill 2013 [cité 25 août 2020]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/286647597_Pharmacokinetics_of_drugs_in_obese_subjects
191. Faucon C. Estimation du poids des patients dans une structure d'urgence et impact potentiel sur la prise en charge thérapeutique. 2016.
192. Horowitz NS, Wright AA. Impact of obesity on chemotherapy management and outcomes in women with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol.* juill 2015;138(1):201-6.
193. Ijaz S, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM. Impairment of hepatic microcirculation in fatty liver. *Microcirc N Y N* 1994. déc 2003;10(6):447-56.
194. Anastasio P, Spitali L, Frangiosa A, Molino D, Stellato D, Cirillo E, et al. Glomerular filtration rate in severely overweight normotensive humans. *Am J Kidney Dis.* 1 juin 2000 [cité 30 juill 2020];35(6):1144-8. Disponible sur: <https://www.ajkd.org/article/S0272->

6386(00)70052-7/abstract

195. R N, E R, W B, E R. Renal hemodynamics in recent-onset type II diabetes. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1 oct 1992 [cité 30 juill 2020];20(4):342-7. Disponible sur: <http://europepmc.org/article/MED/1415201>
196. Rodvold KA, Rushing DA, Tewksbury DA. Doxorubicin clearance in the obese. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* août 1988;6(8):1321-7.
197. Rudek MA, Sparreboom A, Garrett-Mayer ES, Armstrong DK, Wolff AC, Verweij J, et al. Factors affecting pharmacokinetic variability following doxorubicin and docetaxel-based therapy. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mai 2004;40(8):1170-8.
198. Barpe DR, Rosa DD, Froehlich PE. Pharmacokinetic evaluation of doxorubicin plasma levels in normal and overweight patients with breast cancer and simulation of dose adjustment by different indexes of body mass. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 20 nov 2010;41(3-4):458-63.
199. Hall RG, Jean GW, Sigler M, Shah S. Dosing Considerations for Obese Patients Receiving Cancer Chemotherapeutic Agents. *Ann Pharmacother.* 1 déc 2013 [cité 11 juill 2020];47(12):1666-74. Disponible sur: <https://doi.org/10.1177/1060028013509789>
200. Carroll J, Protani M, Walpole E, Martin JH. Effect of obesity on toxicity in women treated with adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* nov 2012;136(2):323-30.
201. Hollenstein UM, Brunner M, Schmid R, Müller M. Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and lean subjects following weight-adjusted dosing. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* mars 2001;25(3):354-8.
202. Launay-Vacher V. Les patientes préfèrent le trastuzumab par voie sous-cutanée. *LeCancer.fr.* 2014 [cité 25 août 2020]. Disponible sur: <https://lecancer.fr/actus-scientifiques/pharma/les-patientes-preferent-trastuzumab-voie-cutanee/>
203. Griggs JJ, Sorbero MES, Lyman GH. Undertreatment of Obese Women Receiving Breast Cancer Chemotherapy. *Arch Intern Med.* 13 juin 2005 [cité 24 juin 2020];165(11):1267. Disponible sur: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.165.11.1267>
204. Gurney HP, Ackland S, Gebiski V, Farrell G. Factors affecting epirubicin pharmacokinetics and toxicity: evidence against using body-surface area for dose calculation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juill 1998;16(7):2299-304.
205. Desmedt C, Fornili M, Clatot F, Demicheli R, De Bortoli D, Di Leo A, et al. Differential Benefit of Adjuvant Docetaxel-Based Chemotherapy in Patients With Early Breast Cancer According to Baseline Body Mass Index. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2 juill 2020;JCO1901771.

206. Furlanetto J, Eiermann W, Marmé F, Reimer T, Reinisch M, Schmatloch S, et al. Higher rate of severe toxicities in obese patients receiving dose-dense (dd) chemotherapy according to unadjusted body surface area: results of the prospectively randomized GAIN study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27(11):2053-9.
207. Rosner GL, Hargis JB, Hollis DR, Budman DR, Weiss RB, Henderson IC, et al. Relationship between toxicity and obesity in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: results from cancer and leukemia group B study 8541. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. nov 1996;14(11):3000-8.
208. Lahaye C, Gentes E, Farigon N, Miolanne M, Pouget M, Palmier C, et al. Comment définir et diagnostiquer la dénutrition chez le sujet obèse ? *Nutr Clin Métabolisme*. 1 oct 2017 [cité 5 août 2020];31(4):276-81. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0985056217301954>
209. HAS. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée - Recommandation de bonne pratique [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2007 [cité 5 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_546549/fr/strategie-de-prise-en-charge-en-cas-de-denutrition-proteino-energetique-chez-la-personne-agee
210. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2017;36(5):1187-96.
211. Delmonico MJ, Harris TB, Visser M, Park SW, Conroy MB, Velasquez-Mieyer P, et al. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *Am J Clin Nutr*. déc 2009;90(6):1579-85.
212. Murry DJ, Riva L, Poplack DG. Impact of nutrition on pharmacokinetics of anti-neoplastic agents. *Int J Cancer Suppl J Int Cancer Suppl*. 1998;11:48-51.
213. Rajeswari R, Shetty PA, Gothoskar BP, Akolkar PN, Gokhale SV. Pharmacokinetics of methotrexate in adult Indian patients and its relationship to nutritional status. *Cancer Treat Rep*. mai 1984;68(5):727-32.
214. Weinberg MS, Shachar SS, Muss HB, Deal AM, Popuri K, Yu H, et al. Beyond sarcopenia: Characterization and integration of skeletal muscle quantity and radiodensity in a curable breast cancer population. *Breast J*. 2018;24(3):278-84.
215. Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Prado CM, Alexeeff S, Kroenke CH, Bradshaw P, et al. Association of Muscle and Adiposity Measured by Computed Tomography With Survival in Patients With Nonmetastatic Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 01 2018;4(6):798-804.
216. Rossi F, Valdora F, Bignotti B, Torri L, Succio G, Tagliafico AS. Evaluation of body Computed Tomography-determined sarcopenia in breast cancer patients and clinical outcomes: A systematic review. *Cancer Treat Res Commun*. 2019;21:100154.
217. Vinciguerra F, Baratta R, Farina MG, Tita P, Padova G, Vigneri R, et al. Very severely

obese patients have a high prevalence of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Acta Diabetol.* 1 juin 2013 [cité 28 sept 2020];50(3):443-9. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00592-013-0460-3>

218. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer.* 15 janv 2004;100(2):228-37.

219. Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M, Daidone MG, Pilotti S, Gianni L, et al. 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ.* 27 janv 2005 [cité 24 sept 2020];330(7485):217. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/330/7485/217>

220. Freedman RJ, Aziz N, Albanes D, Hartman T, Danforth D, Hill S, et al. Weight and body composition changes during and after adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2004;89(5):2248-53.

221. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, 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.* 15 avr 2009 [cité 26 sept 2020];15(8):2920-6. Disponible sur: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/15/8/2920>

Annexes

Annexe 1 : Complément notation T.N.M. (50)

T = Tumor = tumeur primaire, lettre T suivie d'une ou deux lettre(s) ou d'un chiffre de 0 à 4

- Tx : impossibilité d'évaluer la tumeur primitive
- T0 : absence de tumeur
- Tis : carcinome in situ
 - Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ
 - Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- T1 : tumeur ≤ 2 cm
 - T1 mic : $T \leq 1$ mm
 - T1a : $1 \text{ mm} < T \leq 5 \text{ mm}$
 - T1b : $5 \text{ mm} < T \leq 1 \text{ cm}$
 - T1c : $1 \text{ cm} < T \leq 2 \text{ cm}$
- T2 : $2 \text{ cm} < T \leq 5 \text{ cm}$
- T3 : $T > 5 \text{ cm}$
- T4 : quelle que soit la taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) ou à la peau (b)
 - T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
 - T4b : œdème ou ulcération de la peau sein ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
 - T4c : T4a + T4b
 - T4d : cancer inflammatoire

N = Node = ganglion, évaluation de l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux

- Nx : impossibilité d'évaluer l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux
- N0 : Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées.

- N0 (i-), N0 (i+), N0 (mol-), N0 (mol+)

- N1 mi : micrométastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm
- N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et/ou envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1a, N1b, N1c

- N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

- N2a, N2b

- N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous claviculaires ou mammaires internes homolatéraux suspects

- N3a, N3b, N3c

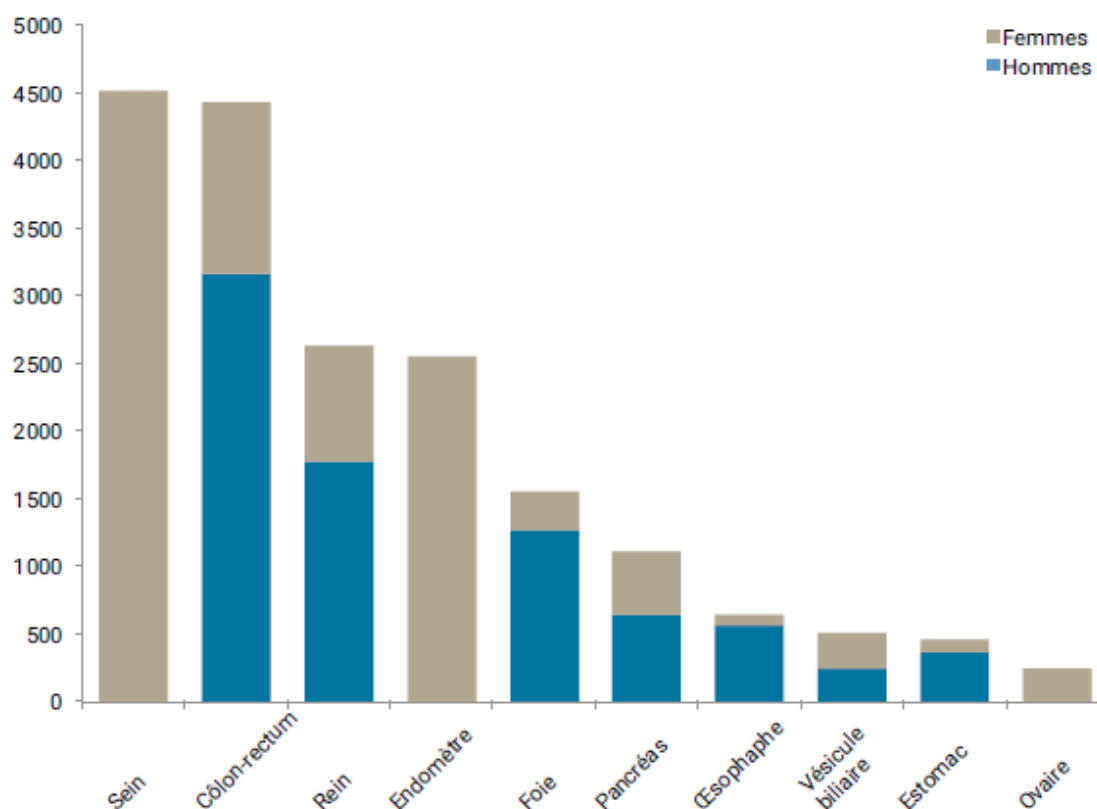
M = Metastasis = métastases

- Mx : La présence de métastases à distance ne peut être évaluée
- M0 : Pas de métastases à distance
- M1 : Métastases à distance (cellules tumorales dans les ganglions sus claviculaires = métastase)

Annexe 2 : Risque relatif de cancer (RR) pour une augmentation d'IMC

TABLEAU 2. RISQUE RELATIF (RR) DE CANCER POUR UNE AUGMENTATION DE L'INDICE DE MASSE CORPORELLE DE 5 KG/M ² (d'après des méta-analyses dose-réponse) [4]	
LOCALISATION	RR POUR UNE AUGMENTATION DE L'IMC DE 5 KG/M ² (95 % IC*)
Endomètre	1,50 (1,42-1,59)
Adénocarcinome de l'œsophage	1,48 (1,35-1,62)
Foie	1,30 (1,16-1,46)
Rein	1,30 (1,25-1,35)
Vésicule biliaire	1,25 (1,15-1,37)
Estomac (cardia)	1,23 (1,07-1,40)
Bouche, pharynx et larynx	1,15 (1,06-1,24)
Sein (après la ménopause)	1,12 (1,09-1,15)
Pancréas	1,10 (1,07- 1,14)
Prostate (au stade avancé)	1,08 (1,04-1,12)
Ovaire	1,06 (1,02-1,11)
Côlon- rectum	1,05 (1,03-1,07)
Sein (avant la ménopause)	0,93 (0,90-0,97)

*IC: intervalle de confiance



Annexe 3 : (190)

Tableau 1. Effet de l'obésité sur l'activité des enzymes de phase I et II.

	Médicaments étudiés	Influence de l'obésité	Ajustement de la clairance sur le poids
Enzymes de phase I			
CYP1A2	Caféine (n = 5) Théophylline (n = 3)	Tendance à une augmentation de la clairance des substrats	Résultats contradictoires
CYP2C9	Glimépiride (1) Glipizide (1) Ibuprofène (1) Phénytoïne (1)	Légère augmentation de la clairance des substrats	Légère diminution de la clairance
CYP2C19	Diazepam (1) Demethyldiazepam (1)	Résultats contradictoires	Légère diminution de la clairance
CYP2D6	Dexfenfluramine (n = 2) Nebivolol (n = 1)	Tendance à une augmentation de la clairance des substrats	Absence de données
CYP2E1	Chlorzoxazone (n = 5) Enflurane (n = 2) Sevoflurane (n = 2) Halothane (n = 1)	Augmentation significative de la clairance des substrats	Clairance égale ou supérieure
CYP3A4	Taranabant (n = 1) Docetaxel (n = 2) Carbamazépine (n = 2) Érythromycine (n = 2) Midazolam (n = 1) Alprazolam n = 1) Ciclosporine (n = 2) Trazodone (n = 1) Alfentanil (n = 1)	7/13 études : diminution de la clairance des substrats 4/13 études : diminution non significative de la clairance	Diminution de la clairance des substrats
Xanthine Oxydase	Caféine (n = 1) 6 mercaptopurine (n = 1)	Augmentation significative de la clairance des substrats	
Enzymes de phase II			
UGT1A9, 1A6, 2B15	Paracétamol (n = 4)	Augmentation significative de la clairance des substrats	Clairance égale ou légèrement diminuée
UGT1A9, 2B7, 2B15	Oxazepam (n = 1)	Augmentation significative de la clairance des substrats	Augmentation significative de la clairance
UGT sulfo-conjugaison	Garenoxacine (n = 1)	Augmentation significative de la clairance des substrats	Clairance égale ou légèrement diminuée

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0

Publish Date: November 27, 2017

<p>Introduction</p> <p>The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term.</p> <p>SOC</p> <p>System Organ Class (SOC), the highest level of the MedDRA¹ hierarchy, is identified by anatomical or physiological system, etiology, or purpose (e.g., SOC Investigations for laboratory test results). CTCAE terms are grouped by MedDRA Primary SOCs. Within each SOC, AEs are listed and accompanied by descriptions of severity (Grade).</p> <p>CTCAE Terms</p> <p>An Adverse Event (AE) is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may not be considered related to the medical treatment or procedure. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses. Each CTCAE v4.0 term is a MedDRA LLT (Lowest Level Term).</p>	<p>Grades</p> <p>Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:</p> <p>Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.</p> <p>Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.</p> <p>Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.</p> <p>Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.</p> <p>Grade 5 Death related to AE.</p> <p>A Semi-colon indicates 'or' within the description of the grade.</p> <p>A single dash (-) indicates a Grade is not available. Not all Grades are appropriate for all AEs. Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.</p>	<p>Grade 5</p> <p>Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.</p> <p>Definitions</p> <p>A brief Definition is provided to clarify the meaning of each AE term. A single dash (-) indicates a Definition is not available.</p> <p>Navigational Notes</p> <p>A Navigational Note is used to assist the reporter in choosing a correct AE. It may list other AEs that should be considered in addition to <u>or</u> in place of the AE in question. A single dash (-) indicates a Navigational Note has not been defined for the AE term.</p> <p>Activities of Daily Living (ADL)</p> <p>* Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.</p> <p>** Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.</p>
---	---	---

¹ CTCAE v5.0 incorporates certain elements of the MedDRA terminology. For further details on MedDRA refer to the MedDRA MISO Web site (<https://www.meddra.org/>).

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Résumé

Contexte :

Le cancer du sein (CS) est la première cause de décès par cancer chez la femme en France. L'incidence de l'obésité est croissante dans notre pays avec un risque augmenté de développer un CS. La population obèse constitue une entité clinique hétérogène avec des comorbidités qui rendent complexe la prise en charge. Nous avons étudié le suivi de patientes obèses en cours de chimiothérapie (CT) néo-adjuvante ou adjuvante pour un CS localisé ou localement avancé.

Méthode :

Notre étude était rétrospective et basée sur la population des patientes obèses adultes traitées pour un CS en phase précoce à l'Institut du Cancer Avignon Provence entre le 1^{er} janvier 2017 et le 15 janvier 2020 sans limite d'âge. Les données ont été collectées dans les dossiers médicaux informatisés. Les patientes étaient réparties selon le niveau d'obésité : modéré, sévère ou morbide. Nous avons analysé la survenue des effets indésirables supérieurs à un grade 2, la dose intensité de CT, la réponse histologique et la survie sans rechute.

Résultats :

115 patientes ont été incluses dans l'étude dont 33 en CT néo-adjuvante et 82 en CT adjuvante. L'âge moyen était de 57,2 ans. Il y avait 80 obèses modérées, 25 sévères et 10 morbides. Les groupes étaient homogènes concernant le CS (stade, taille, envahissement ganglionnaire, histologie) et hétérogènes concernant les comorbidités (hypertension artérielle, diabète de type II, chirurgie bariatrique). Le traitement néo-adjuvant et les protocoles intensifiés étaient associés à des toxicités hématologiques plus fréquentes et le taux de réponse complète histologique post thérapeutique était élevé. Entre les patientes obèses, le rapport entre la dose cumulée reçue et théorique cumulée de CT n'était pas différent pour l'épirubicine, le cyclophosphamide et le paclitaxel. 11 patientes ont présenté une rechute locale ou métastatique et 5 patientes sont décédées lors d'une évolution métastatique. La survie sans rechute des patientes obèses morbides était plus courte. Enfin, au cours du traitement les patientes ont présenté des variations d'albumine et de poids faisant suggérer une possible redistribution des masses maigres et lipidiques.

Conclusion :

Cette étude préliminaire descriptive est originale par son approche dédiée aux catégories de patientes obèses. Nos résultats suggèrent un impact hétérogène des différentes comorbidités et du niveau d'obésité sur la tolérance. Ces données plaident pour une individualisation de la prise en charge et la nécessité de mener d'autres études, prospectives, pour comprendre l'impact de l'obésité et du statut nutritionnel sur la tolérance au traitement par CT du CS en phase précoce.

Mots-clés : Obésité, cancer du sein, chimiothérapie, adjuvant, néo-adjuvant, tolérance, dose intensité, statut nutritionnel