

questions - réponses sur... surface corporelle ou poids comment choisir la posologie d'un anticancéreux ?

Christophe Hugnet

Clinique vétérinaire des Lavandes

Quartier Boulagne

BP 54

26160 La Bégude de Mazenc

■ Quelle est l'origine de l'utilisation de la surface corporelle en pharmacologie et quelles sont ses limites ?

● Historiquement, l'utilisation de la surface corporelle a été proposée pour faciliter les extrapolations posologiques de l'animal de laboratoire à l'homme, des médicaments anticancéreux cytostatiques en particulier.

● Le recours à cette approche consistant à exprimer la dose des anticancéreux en mg/m^2 et non en mg/kg au sein d'une même espèce (et non plus entre deux espèces différentes), pose plusieurs difficultés.

Celles-ci sont d'autant plus importantes que l'espèce cible présente une large étendue de poids corporels comme le chien dont le poids peut varier d'un facteur de 1 à 80.

1. La 1^{ère} difficulté est que la surface corporelle ne se mesure pas mais qu'elle est calculée à partir du poids corporel, et éventuellement à partir d'autres indices corporels. Or, aucune étude n'a encore validé ces méthodes de détermination de la surface corporelle, notamment chez le chien et le chat. Ainsi, différentes formules mathématiques ont été proposées. Elles conduisent à des variations parfois importantes de l'estimation de la surface corporelle pour un animal : 79 p. cent de différence pour un chien de 10 kg par exemple selon les formules mathématiques utilisées. De plus, l'absence de prise en compte de particularités morphologiques raciales et de l'état corporel (cachexie, obésité, etc.) peuvent biaiser cette estimation.

2. La 2^{de} difficulté liée à cette approche est qu'elle repose sur le postulat infondé que la variabilité inter-individuelle des paramètres pharmacocinétiques des médicaments, et notamment celle de leur clairance* (paramètre qui contrôle l'exposition systémique du médicament), est mieux expliquée par la surface corporelle que par le simple poids vif [2, 5].

■ L'utilisation de doses exprimées en fonction de la surface corporelle peut-elle être dangereuse ?

● Depuis une dizaine d'années, les relations entre les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) ont permis de mieux déterminer les schémas posologiques de nombreux médicaments.

● À partir de doses définies par rapport au poids corporel (mg/kg), ces relations PK/PD permettent une meilleure évaluation de la toxicité des agents anticancéreux (cas de la

doxorubicine et de la neutropénie chimio-induite chez le chien), voire de l'efficacité.

● Concernant l'efficacité, les anticancéreux cytostatiques peuvent être comparés avec les antibiotiques puisque les anticancéreux peuvent avoir à la fois une activité temps-dépendante (d'où l'intérêt de l'aire sous la courbe (A.U.C.) et dose-dépendante (intérêt de C_{max}), bien que certains semblent n'avoir qu'une activité temps ou dose-dépendante.

● Des études conduites avec la doxorubicine chez le chien ont démontré les dangers de l'usage de la dose exprimée en mg/m^2 par rapport à la dose pondérale, en particulier chez des chiens de moins de 10 kg (près de 80 p. cent de morbidité lors de l'utilisation d'une dose définie par rapport à la surface corporelle) [1]. La même conclusion a été observée dans une étude de phase conduite avec le melphalan chez le chien [4].

● Il est donc nécessaire de mieux connaître la pharmacocinétique de ces cytostatiques (absorption, métabolisme, excrétion) chez le chien et le chat. Dès lors, le prescripteur pourra ajuster son schéma thérapeutique en fonction des particularités de chaque animal traité dont le métabolisme et/ou la clairance de l'agent anticancéreux peuvent être modifiés par la race (exemple de la mutation du gène MDR1 chez le Colley), ou de l'état physiologique fonctionnel de certains organes altérés par le processus néoplasique [3].

■ Quelle conduite tenir ?

● Nous disposerons bientôt des premiers anticancéreux avec une AMM vétérinaire et devons les utiliser selon les dernières connaissances thérapeutiques, et non mimer des protocoles utilisés en humaine, d'autant que l'espèce cible présente une bien plus grande variabilité pondérale que l'homme.

● Le prescripteur doit donc choisir des protocoles utilisant des doses exprimées en mg/kg , en particulier si des travaux ont été conduits et validés chez le chien ou le chat.

● Lors d'usage de molécules issues de la pharmacopée humaine, pour lesquelles aucune étude récente n'a été menée chez les carnivores domestiques et dont un usage ancien et documenté existe en médecine vétérinaire, la posologie issue de l'expérience, alors souvent exprimée en mg/m^2 , peut être employée à défaut, en veillant à la toxicité potentiellement plus importante chez les animaux de faible poids. □

Qu'en est-il en médecine humaine ?

■ En médecine humaine, chez l'enfant, il est interdit d'utiliser des doses déterminées par rapport à la surface corporelle (guideline EMEA).

■ Chez l'adulte, le poids des habitudes fait persister cet usage malgré les multiples publications internationales démontrant l'inefficacité, voire la dangerosité de ce type d'expression des posologies !

Définition

■ La clairance exprime la capacité d'un organe (clairance rénale par exemple) ou d'un organisme (clairance totale) à épurer totalement un volume de fluide par unité de temps.

Références

1. Arrington KA, Legendre AM, Tabelaing GS, coll. Comparison of body surface area-based and weight-based dosage protocols for doxorubicin administration in dogs. *Am J Vet Res.* 1994;55(11):1587-92.
2. Frazier DL, Price GS. Use of body surface area to calculate chemotherapeutic drug dose in dogs: II. Limitations imposed by pharmacokinetic factors. *J Vet Intern Med.* 1998;12(4):272-8.
3. Mealey KL, Fidel J, Gay JM, coll. ABCB1-1Delta polymorphism can predict hematologic toxicity in dogs treated with vincristine. *J Vet Intern Med.* 2008;22(4):996-1000.
4. Page RL, Macy DW, Thrall DE, coll. Unexpected toxicity associated with use of body surface area for dosing melphalan in the dog. *Cancer Res.* 1988;48(2):288-90.
5. Price GS, Frazier DL. Use of body surface area (BSA)-based dosages to calculate chemotherapeutic drug dose in dogs: I. Potential problems with current BSA formulae. *J Vet Intern Med.* 1998;12(4):267-71.

■ **Crédit Formation Continue :**
0,05 CFC par article