



Concept de Surface Corporelle Historique et Pertinence dans l'Adaptation Posologique

La surface corporelle (BSA : Body Surface Area) est un concept difficile à définir. C'est une mesure approximative de la surface extérieure du corps humain. Cependant, la surface de la peau ne correspond pas à la véritable surface corporelle car la peau présente de nombreux plis à l'échelle microscopique¹.

La BSA est une variable extrêmement délicate à mesurer de façon reproductible¹. Elle a d'ailleurs été rarement mesurée, mais plutôt estimée comme une fonction mathématique du poids seul, puis du poids combiné à la taille.

L'historique montre que l'adaptation des posologies basée sur la BSA est fondée sur des postulats plus que sur des arguments scientifiquement validés.

➤ Historique

La notion de surface corporelle naquit au début des années 1880. Rubner découvrit, par la comparaison du métabolisme basal de différentes espèces, que les petits animaux produisent plus de chaleur que les gros et attribua ce phénomène à une supériorité relative de leur surface corporelle². Il en déduisit que les pertes énergétiques chez différentes espèces étaient comparables lorsqu'elles étaient exprimées par unités de surface corporelle.

Il est maintenant admis que la chaleur produite par un animal n'est pas régulée par la surface du corps, mais est proportionnelle à la masse maigre³. Toutefois, ces études, aussi inexacts soient-elles, ont introduit le concept de surface corporelle en biologie.

Dès le début du XX^e siècle, cette notion devint de plus en plus présente dans les études de physiologie humaine. On étudia alors différentes relations linéaires entre la BSA et le volume sanguin^{2, 4, 5}, le débit cardiaque, et surtout la fonction rénale^{2, 4}.

Ces recherches éveillèrent naturellement ensuite l'intérêt de la médecine pour la BSA, qui sera utilisée dans la détermination de doses de médicaments en anesthésie et en cancérologie.

En 1958, Pinkel² démontra, pour quelques molécules (méthotrexate, actinomycine D...), que les doses par unité de poids et les doses par m² étaient dans le même rapport de proportionnalité ; sauf pour des espèces ou individus de petite taille (enfants), pour lesquelles les doses par kg étaient majorées comparativement aux doses par m². Dans le cas des anticancéreux particulièrement toxiques, cette étude, ainsi que celle de Crawford⁴, amena à l'époque à préférer la surface corporelle pour l'adaptation de posologies en pédiatrie.

Ensuite, Freireich¹ (1966) établit une meilleure corrélation entre la dose létale pour 10 % des animaux (DL10) et la dose maximale tolérée chez l'homme, lorsqu'il les rapportait à la BSA plutôt qu'au poids. Cette sorte de proportionnalité inter-espèces servit à l'extrapolation des doses de médicaments par m² de l'animal à l'homme. Pour argumenter sa découverte, Freireich émit l'hypothèse que, si la peau n'est évidemment pas la cible de la chimiothérapie, sa surface doit refléter une dimension-cible quelconque de ces molécules anticancéreuses et pourrait être plus appropriée.

Parallèlement, de nombreuses méthodes furent imaginées pour estimer la BSA, mesure longtemps considérée comme "probablement la plus difficile des mesures anthropométriques"³. Deux catégories de méthodes ont été développées pour estimer la surface corporelle :

✓ Les méthodes directes :

Dissections de peau, collage de papier sur la peau. Cette dernière méthode fut utilisée dès 1793 par Abernathy⁶ pour estimer la surface de la tête, des bras et des pieds. En 1858, Funke⁷ couvrit la peau d'un cadavre au moyen de bandes adhésives et colla l'ensemble de ces découpes de papier pour en mesurer les aires (déterminées géométriquement ou par pesée dans les cas de pièces très irrégulières).



Le crétin, Benny L.,
et le moulage de sa surface corporelle.

✓ *Les méthodes indirectes :*

Formules basées sur des paramètres anthropométriques sélectionnés, tel que le poids ($W = \text{Weight}$, en kg) ou la taille ($H = \text{Height}$, en cm).

Une équation $SA \text{ (en m}^2\text{)} = K \times W^{2/3}$ fut avancée pour la 1^{ère} fois par Meeh³ (1879) à partir de mesures directes sur seulement 6 adultes et 10 enfants.

Plus tard, Delafield et Eugène Dubois ont remarqué que les formules basées uniquement sur le poids généraient un taux de variation de 15 à 20 % par rapport aux mesures directes⁸. A la suite de ces observations, les nouvelles équations proposées ont toujours inclus la taille (H).

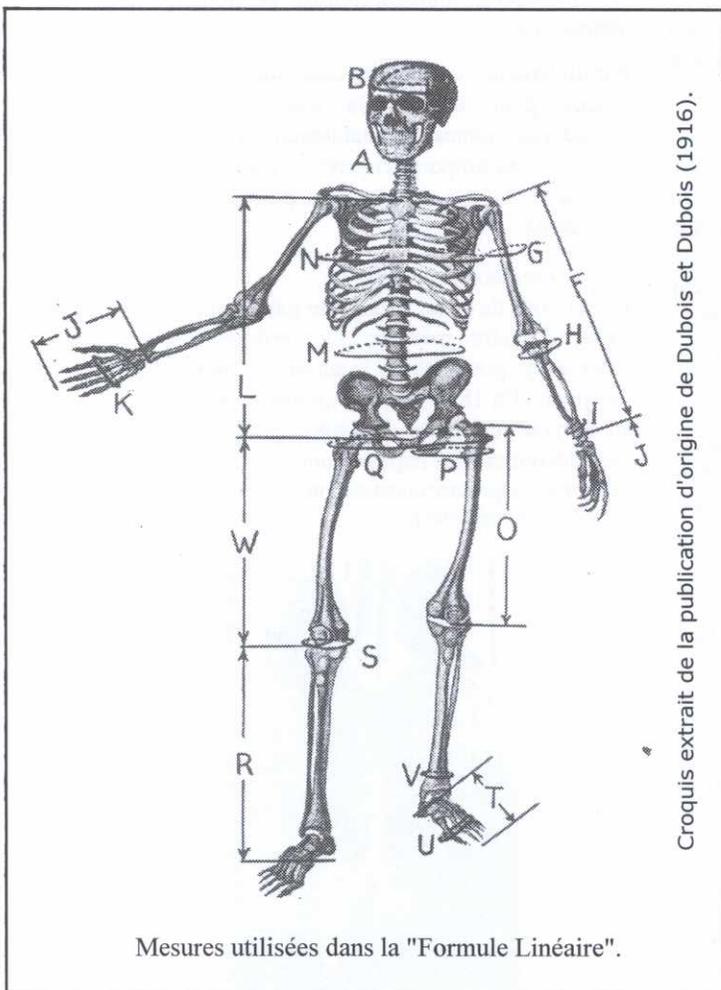
En 1914, les Dubois furent à l'origine d'une nouvelle étape dans l'estimation mathématique de la BSA. Ils ont tout d'abord effectué le moulage de 5 sujets, puis découpé ces moules en cerceaux homogènes, plus ou moins larges selon les différentes parties du corps. Ensuite, ils ont fractionné ces différentes pièces en petites sections plates dont ils ont mesuré les surfaces. A partir des différentes façons possibles de prendre les mesures de longueur et de largeur de chaque partie du corps correspondant à une tranche du moule, ils ont cherché laquelle donnait au mieux, en moyenne, par le calcul, la surface mesurée. La surface de chaque partie du corps a ainsi été exprimée par une formule linéaire⁷ :

Exemple pour 2 cuisses = $O (P + Q) \times 0,508$ (en cm^2)

O = limite supérieure du grand trochanter à la base inférieure de la rotule

P = circonférence de la cuisse juste sous le niveau du périnée

Q = circonférence des hanches et des fesses au niveau des trochanters.



Croquis extrait de la publication d'origine de Dubois et Dubois (1916).

Mesures utilisées dans la "Formule Linéaire".

Ils concluaient leur publication en indiquant que, sur la question de savoir si le métabolisme basal est proportionnel à la surface corporelle ou au poids, il est préférable de déterminer une formule de calcul de la surface qui n'est pas fonction du poids.

Pour autant, dès 1916, ils décidèrent d'accroître la précision de leur formule en y incluant le poids et en se basant sur le principe de similarité géométrique.

LE PRINCIPE DE SIMILARITE GEOMETRIQUE³

Suivant le principe de similarité géométrique, des individus de même morphologie ont un volume proportionnel au cube de leurs dimensions linéaires (L^3) ainsi qu'une surface corporelle proportionnelle au carré de ces mêmes dimensions (L^2).
Si l'on considère uniforme la densité du corps, le poids (W) est alors proportionnel au volume (V) c'est-à-dire à L^3 .
On peut alors en déduire que L est proportionnel à $W^{1/3}$ et donc que $SA = C \times W^{1/3} \times H$ ($C = \text{constante}$)
Si on considère l'équation $SA = C \times W^a \times H^b$, la condition $3a + b = 2$ est alors obligatoire pour que SA soit bien en conformité avec les dimensions de surface.
 $L^{(3 \times a)} \times L^{(1 \times b)} = L^2$

Ils ont donc appliqué leur raisonnement aux dimensions de surface⁽²⁾ et de volume⁽³⁾ sur 9 sujets.

La résolution de l'équation : $SA = C \times W^a \times H^b$ suivant la même méthode que pour la formule linéaire aboutit à l'expression :

$$SA = 71,84 \times W^{0,425} \times H^{0,725}$$

où W est exprimé en Kg, H en cm, SA en cm^2 .

Cette "Height-Weight formula"⁸ de Dubois et Dubois reste toujours la plus utilisée.

Le succès de cette équation tient probablement à la concordance de mesures effectives sur 9 sujets de morphologie très différente avec le principe théorique de la similarité géométrique conditionnée par $3a + b = 2$

De nombreuses adaptations de cette équation suivirent. Exemples :

Bardeen (1920)³
 $SA \text{ (cm}^2\text{)} = 1,43 \times (2 \times W \times 1000/H + 4 \times H \times (W \times 1000/H))^{1/2}$

Biering (1931)³
 $SA \text{ (cm}^2\text{)} = 10,9 \times W^{2/3} \times 100$

Breitman (1932)³
 $SA \text{ (cm}^2\text{)} = 0,0087 \times (H + W) - 0,26 \times 10000$

Boyd (1935)³
 $SA \text{ (cm}^2\text{)} = 3,207 \times W \times 1000^{(0,728 - 0,0188 \times \log(W \times 1000))} \times H^{0,03}$

Behnke et al (1959)³
 $SA \text{ (cm}^2\text{)} = 1,138 \times G \times H$ (où $G = \text{tour de fesses en cm}$)

Gehan et George (1970)⁶
 $SA \text{ (m}^2\text{)} = 0,02350 \times W^{0,51456} \times H^{0,42246}$

Haycock et al (1978)⁹
 $SA \text{ (cm}^2\text{)} = W^{0,5378} \times H^{0,3964} \times 0,024265 \times 10000$

Mosteller (1987)¹⁰
 $SA \text{ (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{H \times W}{3600}}$

En 1966, Costeff¹¹ alla même jusqu'à proposer que n'importe quelle formule empirique pouvait faire l'affaire : il suffisait d'en déterminer les coefficients !

Il prit pour exemple,
 $SA = \frac{aW + b}{W + c}$, qu'il résolut en $SA \text{ (m}^2\text{)} = \frac{4W + 7}{W + 90}$,

en reprenant les données de Boyd (1935). Il démontra alors que le degré de corrélation de sa formule n'était pas plus mauvais que celui de Dubois et Dubois, et que l'on pouvait même déduire de cette formule vérifiée chez l'adulte (A), la surface corporelle d'un enfant (E), ayant établi qu'elles sont dans le rapport :

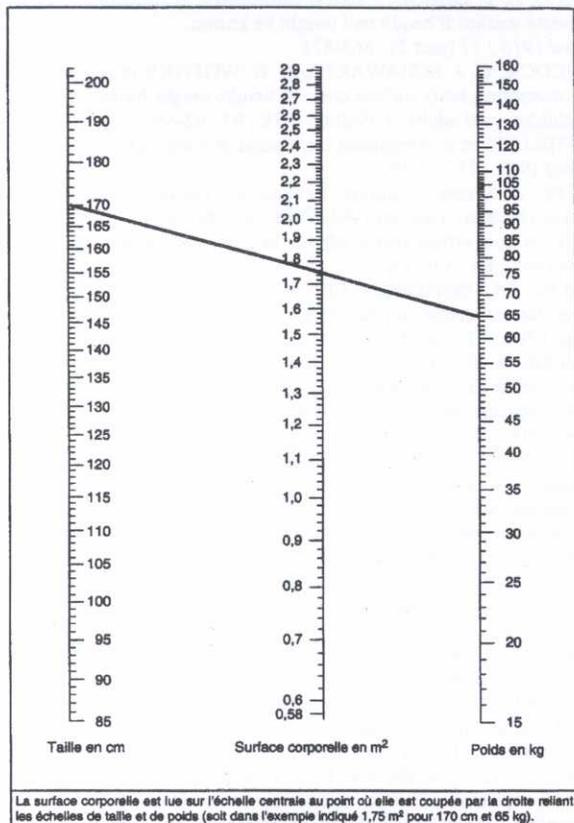
$$E/A = \frac{2W + 3}{W + 72}$$

Aujourd'hui, c'est la formule de Dubois sous forme d'abaque, et son adaptation par Gehan et George, qui sont les plus employées par les médecins pour prescrire des anticancéreux (au moyen d'abaques, réglettes, calculateurs, etc.).

L'histoire a comme oublié que :

- la technique artisanale employée n'a porté que sur 9 sujets.
- l'établissement, par tâtonnements, de cette formule s'est faite sans aucune inclusion de sujets supplémentaires.
- le principe de similarité géométrique sur lequel s'appuie cette formule est discutable. En effet, supposer que des individus de tailles différentes sont géométriquement semblables peut être remis en cause, puisque la forme ne peut être totalement indépendante de la taille. D'ailleurs, en quoi la forme serait-elle un critère approprié dans la recherche d'une adéquation personnalisée des thérapeutiques ?

Surface corporelle (adulte et grand enfant)



➤ Pertinence de la surface corporelle pour l'adaptation posologique : Exemple des anticancéreux

Cette façon d'adapter à la BSA la posologie des médicaments anticancéreux est devenue habituelle et n'a commencé à être remise en question que ces dernières années^{1, 12, 13}.

Cette exploitation du concept de surface corporelle procède de l'idée que le métabolisme d'un médicament est directement proportionnel à la surface du sujet. Ceci supposerait que pour une BSA identique, les patients auraient des masses lipidiques, des compartiments liquidiens, une circulation sanguine, un foie, des reins identiques¹³.

Cependant, chez l'homme, mis à part pour le débit cardiaque¹⁴, la BSA semble davantage corrélée à la taille des organes (foie, reins) qu'à leurs caractéristiques fonctionnelles telles qu'elles peuvent être évaluées par le calcul de clairances (créatinine, antipyrine qui reflète le métabolisme oxydatif...)¹⁵.

D'autre part, comme l'a démontré Favre¹⁶ en 1996, l'utilisation de la surface corporelle dans la détermination des posologies des agents anticancéreux chez l'adulte nécessiterait que soient remplies conjointement les 2 conditions suivantes, pour un dosage donné :

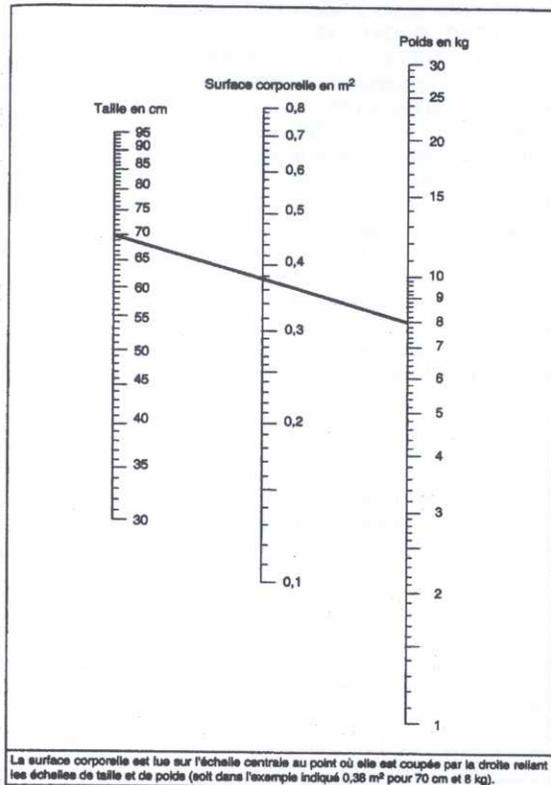
- il existe une relation significative entre la BSA et des paramètres cinétiques pertinents.
- il existe une relation pharmacodynamique entre ces paramètres cinétiques et la réponse clinique (thérapeutique ou toxique).

Ceci est rarement le cas ; par exemple, la relation BSA/clairance plasmatique totale n'existe pas pour étoposide^{5, 17}, paclitaxel^{5, 18}, carboplatine^{5, 19}, busulfan¹⁸, cytarabine¹⁶, épirubicine^{20, 21}, autres anthracyclines¹⁶ (pas de corrélation non plus avec la surface sous la courbe). Une étude récente aboutit au même constat pour 33 agents anticancéreux²². En fait, cette corrélation avec la clairance n'est essentiellement vérifiée que pour gemcitabine, docetaxel et témozolamide^{5, 22, 23}. De même, l'ajustement à la BSA ne permet pas de corriger les particularités des profils pharmacocinétiques du cyclophosphamide²⁴ ou de la doxorubicine propres aux patients obèses²⁵. La surface corporelle n'est qu'un déterminant potentiel, parmi d'autres, de la variabilité cinétique, cette dernière n'intervenant pas systématiquement dans la variabilité de la réponse clinique. Utiliser la BSA pour adapter les posologies revient donc à introduire un facteur de variabilité supplémentaire.

En pratique, la BSA est assez peu variable et vaut en moyenne 1,73 m² (pour 95 % des sujets adultes, entre 1,5 et 2,1 m²). Ceci explique que l'adaptation de posologie à la BSA n'ait pas été source de catastrophes¹⁶. En réalité, on ne fait qu'appliquer à une dose standard, exprimée par m², un coefficient approximatif de correction individuelle purement morphologique, sans lien établi avec la biophysologie.

Le plus gênant, c'est la fausse impression d'exactitude que donne le résultat de cette série de mesures et de calculs détaillés requis pour l'estimation de la surface corporelle. Le dosage ajusté à la BSA est précis mais pas adapté^{18, 26}. Ceci doit aussi valoir pour les enfants (on sait par exemple que l'adaptation des posologies à la BSA chez les enfants de moins d'un an ou de poids inférieur à 10 kg peut aboutir à un surdosage).

Surface corporelle (nourrisson et jeune enfant)



Conclusion

Le calcul de doses en fonction de la surface corporelle devrait se limiter, faute de mieux, à son utilisation d'origine, c'est-à-dire à estimer la dose de départ des études de phase I, lorsque l'on passe de l'animal à l'homme. La BSA devrait être abandonnée au profit d'indicateurs de l'exposition systémique dès les études de phase II, si aucun des paramètres pharmacocinétiques ne lui est corrélé.

La toxicité médullaire de la chimiothérapie étant l'un des principaux facteurs limitants, la bonne cible à évaluer pourrait être la masse tissulaire de la moelle osseuse. Vriesendorp préconise alors le poids, puisque davantage corrélé à cette masse-cible¹⁶.

Même s'il est difficile de proposer une méthode standard idéale pour tous les produits, la détermination individuelle de la valeur de l'exposition maximale tolérée (EMT) semble être une notion intéressante¹⁶. Ce paramètre permettrait de réduire le risque de surexposition toxique et d'éviter les sous-expositions inefficaces. Une telle valeur pourrait être approchée par les dosages sanguins de médicaments, sur la base d'études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques²⁷.

Selon certains auteurs, il conviendrait, d'ailleurs, d'effectuer ces recherches de paramètres d'affinement de doses, sur la base de déterminations préalables de schémas posologiques à doses fixes, en phase II. Il n'est pas impossible que de tels schémas à doses fixes puissent s'avérer appropriés, en routine, pour un certain nombre de molécules (épirubicine, paclitaxel, étoposide, topotécan, cisplatine...)^{28, 29, 30}.

Outre l'évitement d'erreurs de calculs de doses toujours possibles, ceci permettrait de simplifier les préparations et d'en diminuer les coûts, ainsi que de faciliter l'observance des patients pour des traitements qui viendront à être proposés sous formes orales, et "consommés" en dehors de l'hôpital.

L'usage de l'adaptation posologique par rapport à la BSA a perduré en oncologie, car les anticancéreux ont des index thérapeutiques très étroits. L'apparente rigueur de ce facteur de correction, même d'origine obscure, rassure le médecin. Le problème vient du fait que la surface corporelle ne décrit en aucune façon le métabolisme de la molécule active propre à chaque individu, et ne peut donc prétendre en corriger la diversité. Cette pratique tient plus du concept et de l'habitude que de l'évidence démontrée de son intérêt.

Maud LOEWERT
Interne en Pharmacie

Bibliographie :

1. J. J. REILLY, P. WORKMAN. Normalisation of anticancer drug dosage using body weight and surface area : is it worthwhile ? *Cancer Chemother Pharmacol* 1993 ; 32 : 411-418
2. D. PINKEL, et al. The use of the body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy. *Cancer Res* 1958 ; 18 : 853-856
3. A. D. MARTIN, D. T. DRINKWATER, J. P. CLARYS et al. Human body surface area : validation of a formula based on a cadaver study. *Hum Biol* 1984 ; 56 : 475-488

4. J. D. CRAWFORD, M. E. TERRY, G. M. ROURKE et al. Simplification of drug dosage calculation by application of the surface area principle. *Paediatrics* 1950 ; 5 : 783-790
5. H. GURNEY. Dose calculation of anticancer drugs : a review of the current practice and introduction of an alternative. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 2590-2611
6. E. A. GEHAN, S. L. GEORGE, et al. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemother. Rpts.* 1970 ; 54 : 225-235
7. D. DUBOIS D, E. F. DUBOIS. Clinical calorimetry. The measurement of the surface area of man. *Arch Int Med* 1914 ; 15 : 868-881
8. D. DUBOIS D, E. F. DUBOIS. Clinical calorimetry. A formula to estimate the approximate surface if height and weight be known. *Arch Int Med* 1916 ; 17 (part 2) : 863-871
9. G. B. HAYCOCK, G. J. SCHAWARTZ, D. H. WITOSKY et al. Geometric method for measuring body surface area : A height-weight formula validated in infants, children and adults. *J. Pediatr* 1978 ; 93 : 62-66
10. R. D. MOSTELLER, et al. Simplified calculation of body surface area. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 1098
11. H. COSTEFF. A simple empirical formula for calculating approximate surface area in children. *Arch Dis Child* 1966 ; 41 : 681-683
12. B. DESOIZE. A quel critère faut-il adapter la posologie des anticancéreux ? *Bull Cancer* 1993 ; 80 : 376-390
13. E. GAMELIN, M. BOISDRON CELLE. L'adaptation individuelle de posologie en chimiothérapie anticancéreuse. *Rev Med Int.* 1996 ; 17 : 529-533
14. G. DE SIMONE, R. B. DEVEREUX, S. R. DANIELS et al. Stroke volume and cardiac output in normotensive children and adults. Assessment of relation with body size and impact of overweight. *Circulation* 1997 ; 95 : 1837-1843
15. S. NAWARATNE, J. E. BRIEN, E. SEEMAN et al. Relationship among liver and kidney volumes, lean body mass and drug clearance. *Br J Clin Pharmacol* 1998 ; 46 : 447-452
16. R. FAVRE et al. Expression de la posologie des médicaments anticancéreux. *Rev Med Int.* 1996 ; 17 : 586-596
17. M. SAWYER, M. J. RATAIN. Body surface area as a determinant of pharmacokinetics and drug dosing. *Investigational New Drugs* 2001 ; 19 : 171-177
18. L. B. GROCHOW, C. BARALDI, D. NOE. Is does normalization to weight or body surface area useful in adults ? *J Natl Cancer Inst* 1990 ; 82 : 323-325
19. A. H. CALVERT, D. R. NEWELL et al. Carboplatin dosage : prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989 ; 7 : 1748-1756
20. W. C. COSOLO, D. J. MORGAN, E. SEEMAN et al. Lean body mass, surface area and epirubicin kinetics. *Anticancer Drugs* 1994 ; 5 : 293-297
21. H. P. GURNEY, S. ACKLAND, V. GEBSKI et al. Factors affecting Epirubicin pharmacokinetics and toxicity. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 2299-2304
22. S. D. BAKER, J. VERWEIJ et al. Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults 1991-2001. *J Natl Cancer Inst* 2002 ; 94 (24) : 1883-1888
23. R. BRUNO, D. HILLE, L. THOMAS et al. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of docetaxel (taxotere) in phase II studies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995 ; 14 : 457
24. G. POWIS, P. REECE, D. L. AHMANN et al. Effect of body weight on the pharmacokinetics of cyclophosphamide in breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987 ; 20 : 219-222
25. K. A. RODVOLD, D. A. RUSHING, D. A. TEWKSBURY et al. Doxorubicin clearance in the obese. *J Clin Oncol* 1988 ; 6 : 1321-1327
26. E. GILLES. Is dose adjustment for body surface area valid ? *Proc Am Assoc Cancer Research* 1992 ; 33 : 529
27. G. MILANO. L'adaptation de posologie des anticancéreux dans sa réalité pratique. *Bull Cancer* 1993 ; 80 : 374-375
28. M. J. RATAIN. Body - surface area as a basis for dosing of anticancer agents : science, myth, or habit ? *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 2297-98
29. W. J. LOOS, H. GELDERBLUM, A. SPARREBOOM et al. Inter- and inpatient variability in oral Topotecan pharmacokinetics : implications for body-surface area dosage regimens. *Clin Cancer Research* 2000 ; 6 : 2685-2689
30. F. E. DE JONG, J. VERWEIJ, W. J. LOOS et al. Body-surface area-based dosing does not increase accuracy of predicting Cisplatin exposure. *J Clin Oncol* 2002 ; 19 : 3733-3739



Comité de Rédaction : M. Le Duff, L. Augereau, Centre Régional d'Information sur le Médicament CHU RENNES

H. Allain, E. Polard, Centre Régional de Pharmacovigilance RENNES ☎ 02.99.28.43.63

Ont également participé à la rédaction de ce numéro : Pr E. Le Gall, Dr V. Gandemer, Pédiatres, F. Cabillic, Interne Lauréat Pharmacie, C.H.U. Rennes

D. Levêque, C.H.U. Strasbourg, A. Le Coguic, C.H. St-Brieuc, Pharmaciens.

Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament C. R. I. M. - C. H. U. HOTEL-DIEU CS 26419 2 rue de l'Hôtel-Dieu

35064 RENNES cedex France ☎ 02.99.87.34.07 FAX 02.99.87.34.08 - Ligne directe : Demandes de Renseignements ☎ 02.99.87.34.10 crim@chu-rennes.fr