

Cancérologie : la chimiothérapie

- 15. Démythifier la chimiothérapie en médecine vétérinaire
- 16. Comment évoquer simplement la chimiothérapie en clientèle ?
- 23. Modes d'action et grandes familles médicamenteuses
- 29. Effets indésirables : les connaître, les anticiper, les gérer
- 40. Cadre réglementaire français d'utilisation de la chimiothérapie
- 48. Le point sur l'organisation des chimiothérapies en oncologie humaine
- 51. Réalisation pratique et utilisation des systèmes clos
- 56. Chimiothérapie chez les carnivores domestiques : stratégies et grandes indications
- 61. Chimiothérapie et lymphomes
- 69. La chimiothérapie autrement
- 80. Quel avenir pour la chimiothérapie en cancérologie vétérinaire ?
- 85. La chimiothérapie : une solution thérapeutique indispensable en cancérologie vétérinaire

Olivier Keravel
Aurélia Klajer
Justine Taillandier
Gabriel Chamel
Denis Jessueld
Livia Ferro
Savinien Le Roux
Franck Floch
Olivier Keravel



Démythifier la chimiothérapie en médecine vétérinaire

Olivier Keravel

Eiffelvet, Paris

Coordinateur scientifique avec le Dr Franck Floch

En 2023, nous vous avons présenté le 1^{er} dossier "Cancérologie" de notre revue. Il est temps, en 2024, d'aborder la thérapeutique anticancéreuse.

"À tout seigneur tout honneur" : nous consacrons ce 2^e dossier à la chimiothérapie, spécialité médicale incarnant aux yeux du public et de nos clients la prise en charge des cancers et, avec elle, l'ensemble des "souffrances" qui lui sont liées.

L'objet de ce dossier sera avant tout de démythifier l'usage de la chimiothérapie chez nos animaux de compagnie, et de vous aider ainsi à ne pas avoir peur d'en parler en consultation et de l'envisager très sérieusement avec vos clients dans l'intérêt de vos patients.

Nous commencerons par vous aider à l'aborder en pratique quotidienne, avant de vous présenter les différentes familles médicamenteuses à notre disposition en médecine vétérinaire. Nous évoquerons naturellement les effets indésirables qui sont bien plus modérés qu'en médecine humaine. La législation, contraignante en France en médecine vétérinaire, sera présentée et, "en miroir", nous vous informerons sur la pratique de la chimiothérapie en médecine humaine, qui fait notamment appel aux "systèmes clos", également utilisés en médecine vétérinaire.

Une fois ces aspects techniques présentés, nous aborderons les grandes lignes stratégiques de l'utilisation de la chimiothérapie chez le chien et le chat. Puis la prise en charge des lymphomes, indication historique de la chimiothérapie chez le chien et le chat et, en pratique, l'indication principale avec laquelle vous serez amenés à vous familiariser avec cette solution thérapeutique.

Il s'agit d'un traitement "systémique", c'est-à-dire intéressant l'ensemble de l'organisme (comme l'immunothérapie), au contraire des prises en charge locales que sont la chirurgie et la radiothérapie. Ces autres solutions thérapeutiques seront abordées dans nos prochains dossiers.

Enfin, nous terminerons en vous présentant toutes les indications "annexes" de la chimiothérapie qui, vous le verrez, sont assez nombreuses et pour certaines prometteuses, avant de conclure par une tentative de mise en perspective du futur de la chimiothérapie en médecine vétérinaire.

Bonne lecture ! ●

O. Keravel déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Référence de l'article :
Méd Chir Anim – Anim Cie
2024;14:15.



Comment évoquer simplement la chimiothérapie en clientèle?

How do you discuss chemotherapy with your clients?

Aurélia Klajer

Eiffelvet, Paris.

MOTS-CLÉS

Chimiothérapie
Annonce
Accompagnement
Effets indésirables

Keywords

Chemotherapy
Notification
Support
Adverse effects



Référence de l'article:
Méd Chir Anim – Anim Cie
2024;14:16-22.

RÉSUMÉ

L'annonce d'un cancer à un propriétaire est toujours un moment difficile. Une fois le diagnostic posé, il faut aborder les prises en charge possibles, notamment la chimiothérapie. Il existe beaucoup d'a priori et d'inconnues autour de ces traitements qui font souvent peur. Le rôle du vétérinaire traitant est de pouvoir apporter un maximum de réponses aux questions les plus fréquentes. Il faudra rassurer sans minimiser les risques ou les effets indésirables, afin que le propriétaire prenne sa décision en toute connaissance de cause.

SUMMARY

Notifying cancer to a pet owner is always a difficult time. Once the diagnosis has been made comes the time to talk about treatment options, particularly chemotherapy. There are many unknowns and misconceptions surrounding these often scary treatments. The role of the attending veterinarian is to provide as many answers as possible to the most frequently asked questions. He must reassure without minimizing the risks or adverse effects, so that the owner can make a fully informed decision.

A l'annonce du cancer d'un animal de compagnie, les réactions des propriétaires vont être diverses : tristesse, étonnement, déni, etc. Cette annonce intervient généralement après une série d'examens complémentaires, et une fois le diagnostic posé, le temps passé avec le propriétaire et les explications qu'il recevra seront déterminants pour la suite.

En médecine humaine [1, 2], il existe théoriquement un dispositif d'annonce en 4 étapes (figure 1) :

- l'annonce de la suspicion de cancer par le médecin généraliste, l'imageur, le biologiste, etc., qui réfère ensuite le patient à un oncologue ;
- l'annonce de confirmation du diagnostic par l'oncologue, qui explique alors la suite du parcours de soins ;
- un temps dédié à la proposition thérapeutique ;

- un temps d'accompagnement : écoute, reformulation, compléments d'information et évaluation des besoins en soins de support.

On comprend donc facilement que, même en médecine vétérinaire, le mail ou l'appel téléphonique entre 2 consultations ne suffit pas, l'idéal étant de planifier un rendez-vous dédié, au minimum d'une trentaine de minutes, dans un endroit calme et sans interruption de l'échange [3]. Ce temps sera une des étapes clés dans la suite de la prise en charge. Il faut alors tenter d'être le plus clair possible, calme, compatissant, attentif et laisser le propriétaire exprimer ses craintes. C'est en ayant reçu toutes les informations que les propriétaires seront en mesure de prendre la décision qui leur convient le mieux (figure 2).

Toutefois, aborder les traitements du cancer est souvent un défi. Nous connaissons tous de près

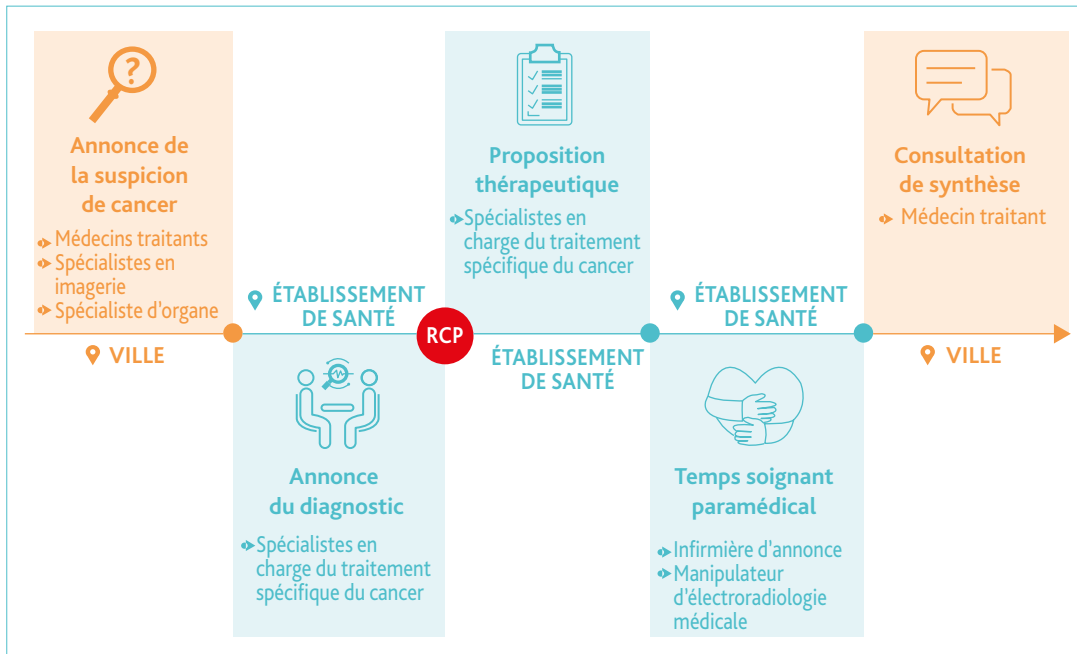


Figure 1. Dispositif d'annonce du cancer en médecine humaine.



Figure 2. Consultation d'annonce.

Nous sommes toujours confrontés aux mêmes craintes. Les mêmes craintes et interrogations reviendront toujours au cours de votre consultation : "Je ne veux pas que mon animal souffre et je souhaite surtout préserver sa qualité de vie"; "J'ai peur des effets indésirables"; "Je n'ai pas les moyens financiers"; "J'ai peur d'avoir un animal sous chimiothérapie chez moi pour mes enfants, mes autres animaux"; "Mon chien/chat est trop vieux pour être traité"; "La chimiothérapie va-t-elle guérir mon animal? Combien de temps va-t-on gagner? Et si je ne fais rien?"

ou de loin un membre de la famille, des amis ou des collègues atteints d'un cancer, et nous avons tous entendu parler de la pénibilité des protocoles et de leurs effets indésirables. C'est généralement en se fondant sur ces expériences que les propriétaires vont appréhender le cancer de leur animal. Certains seront initialement opposés à la chimiothérapie, mais pourront finalement changer d'avis.

Notre rôle en tant que vétérinaires (c'est-à-dire en tant que scientifiques "soignants" rationnels) est de présenter la chimiothérapie comme elle est pratiquée en médecine vétérinaire et non pas en médecine humaine, et de remplacer les idées reçues et les a priori par des faits, et les peurs par la connaissance et l'espoir [4].

"Je ne veux pas que mon animal souffre"

C'est la phrase que nous entendons le plus en tant qu'oncologues; c'est donc par ce sujet que la discussion doit débiter. La souffrance est un concept parfois imprécis en médecine vétérinaire : souffrance physique ou psychologique ? Comment l'évaluer ou la mesurer ?

La prise en charge de la douleur doit toujours être l'objectif de départ, même si cela amène parfois à une désescalade thérapeutique.

Il vous faudra donc rassurer le propriétaire en lui expliquant que tous les moyens seront mis en place pour que son compagnon ne souffre pas :

prescription de médicaments pour la gestion de la douleur et des effets indésirables possibles, y compris en cas d'éventuelle chirurgie ou radiothérapie, physiothérapie, médecines complémentaires pour le bien-être telles que l'acupuncture, l'ostéopathie, la phytothérapie, la thérapie comportementale, etc. De nombreux outils sont aujourd'hui à notre disposition.

À ce stade de la consultation, certaines échelles d'évaluation de la qualité de vie (par exemple, celle d'Alice Villalobos [5], **figure 3**) pourront être présentées afin de rassurer le propriétaire quant à la prise en compte de cette qualité de vie, son évolution possible et finalement sa relative préservation dans la plupart des cas [6].

Pour certains propriétaires, le stress est également synonyme de souffrance. Chez certains

chats, les déplacements répétés, les visites à la clinique sont un réel frein à la médicalisation. Il faudra donc rassurer le propriétaire en lui expliquant que le protocole sera adapté à son animal, avec probablement des chimiothérapies espacées, voire à la maison sous forme orale, des gestes sous tranquillisation gazeuse, etc. De plus, des solutions sont à notre disposition en tant que vétérinaires pour contrôler ce stress, autant pendant le transport que lors de l'hospitalisation.

Enfin, il est parfois nécessaire d'expliquer au propriétaire le déroulement d'une chimiothérapie en pratique, de dissiper le mystère entourant ces traitements. L'animal va-t-il être anesthésié ? Un cathéter sera-t-il posé (**figure 4**) ? Sera-t-il seul ; dans une cage ? Quelle organisation à partir du dépôt de l'animal jusqu'à son retour à la maison ? Autant de questions qui nous semblent

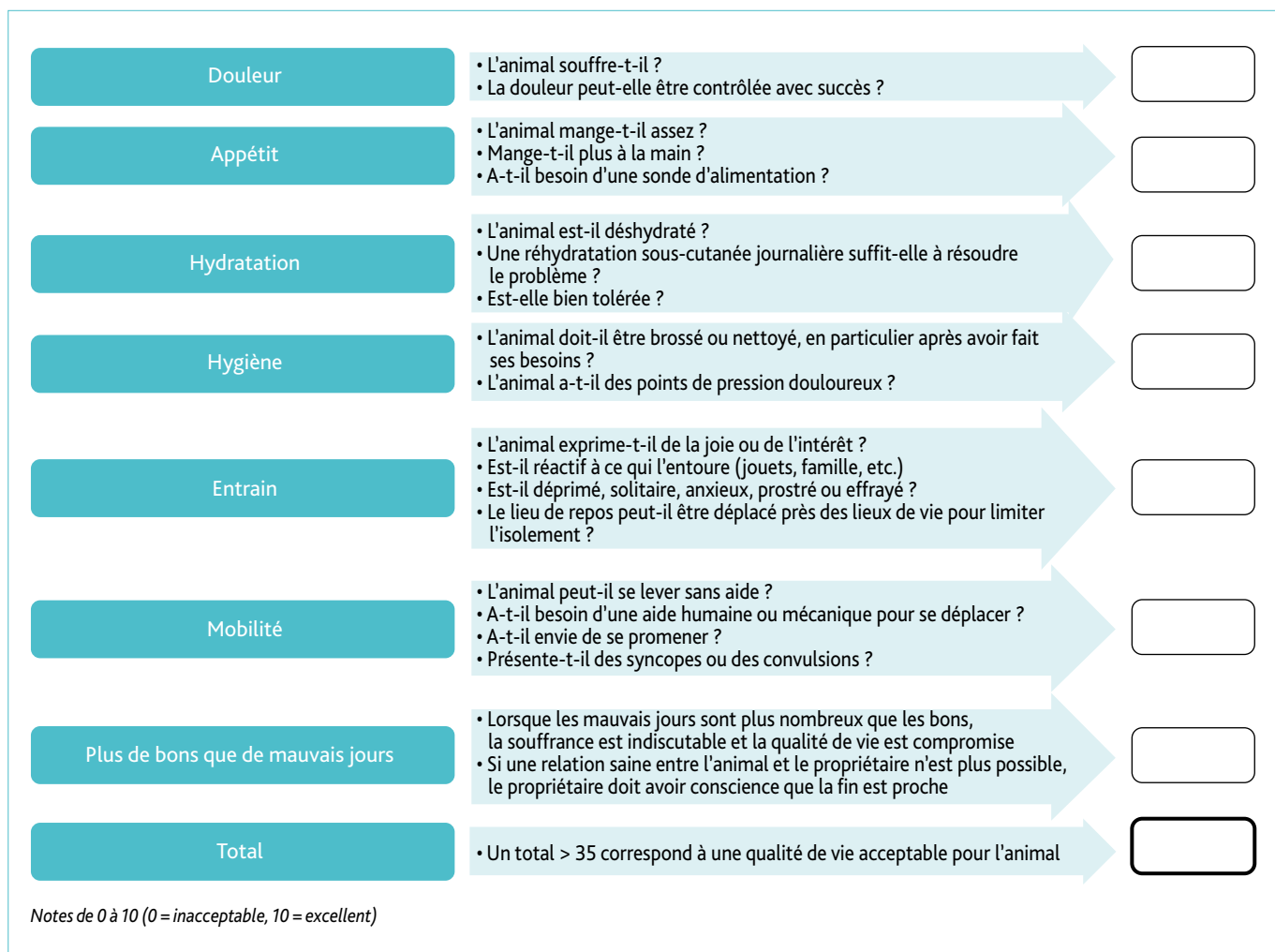


Figure 3. Échelle d'évaluation de la qualité de vie HHHHMM.



Figure 4. Perfusion de chimiothérapie.

parfois évidentes, mais qui peuvent peser dans la balance : "Quand on connaît, on a moins peur."

La notion d'acharnement thérapeutique, à savoir continuer à utiliser un traitement qui ne fonctionne pas et fait prendre des risques au patient, doit être précisée dans ce contexte. De ce point de vue, la chimiothérapie doit être expliquée et intégrée dans un protocole de prise en charge globale, le plus tôt possible : attendre des signes cliniques encore inexistantes pour agir ou une récurrence pour opérer sont des exemples qui entraîneront systématiquement une perte de chance pour le patient. L'intégration des bilans d'extension à ces protocoles permettra justement d'évaluer l'efficacité ou non de nos traitements et donc de les stopper rapidement si besoin. Par exemple, lorsque cela est possible, dans un contexte de chimiothérapie palliative (hors lymphome), nous ne réaliserons que 2 ou 3 séances de chimiothérapie avant de réévaluer son efficacité et de vérifier son intérêt. Par ailleurs, dans un tel contexte palliatif, rares sont les cas où nous réaliserons plus de 6 séances de chimiothérapie.

"J'ai peur des effets indésirables"

(Cf. article "Effets indésirables : les connaître, les anticiper, les gérer", p. 29).

La chimiothérapie a mauvaise réputation, elle fait peur et est souvent synonyme d'effets

indésirables marqués chez l'Homme : vomissements, diarrhée, fatigue, perte de l'appétit, des cheveux, etc.

L'objectif est de rassurer les propriétaires sur 3 aspects :

- nous n'utilisons pas les mêmes doses et protocoles qu'en médecine humaine, tout simplement parce que nous ne sommes pas capables en pratique de gérer les effets indésirables de la même façon. Si l'aplasie médullaire est fréquente chez l'Homme, nous n'avons pas les moyens techniques de la traiter chez le chien lorsqu'elle est trop sévère. Il en est de même pour une anorexie prolongée ou une déshydratation sévère causée par des diarrhées ou des vomissements ;
- les animaux semblent de façon générale beaucoup mieux tolérer la chimiothérapie que les humains : ils sont même le plus souvent plus en forme une fois que le traitement a démarré ! Non, ils ne perdront pas tous leurs poils (excepté les chiens avec des poils à croissance continue comme les caniches, etc.). Le fait d'être atteint d'un cancer et d'être traité pour ce dernier n'entraîne pas de répercussions "psychosociales" chez nos carnivores domestiques. La survenue d'un vomissement après chimiothérapie, par exemple, n'induit pas d'angoisse chez nos patients. Son contrôle médicamenteux leur suffira à retrouver un comportement complètement normal ;
- nous adaptons les protocoles au patient. Ainsi, nous ne proposerons pas le même protocole pour un jeune labrador que pour un vieux chihuahua, pour un chat stressé dès qu'il sort de la maison que pour un chat hypersociable et à l'aise. Nous adaptons également les doses en fonction des effets de la séance précédente.

L'un des moyens de rassurer les propriétaires est de leur proposer plusieurs protocoles, du plus lourd au plus léger, en leur expliquant que l'efficacité ne sera probablement pas la même, mais leur laisser un choix est important.

Le lymphome (figure 5, p. 20) est un exemple assez courant : protocole CHOP avec 16 chimiothérapies dont des séances hebdomadaires au début, monochimiothérapie toutes les 3 à 4 semaines, ou chimiothérapie à la maison.

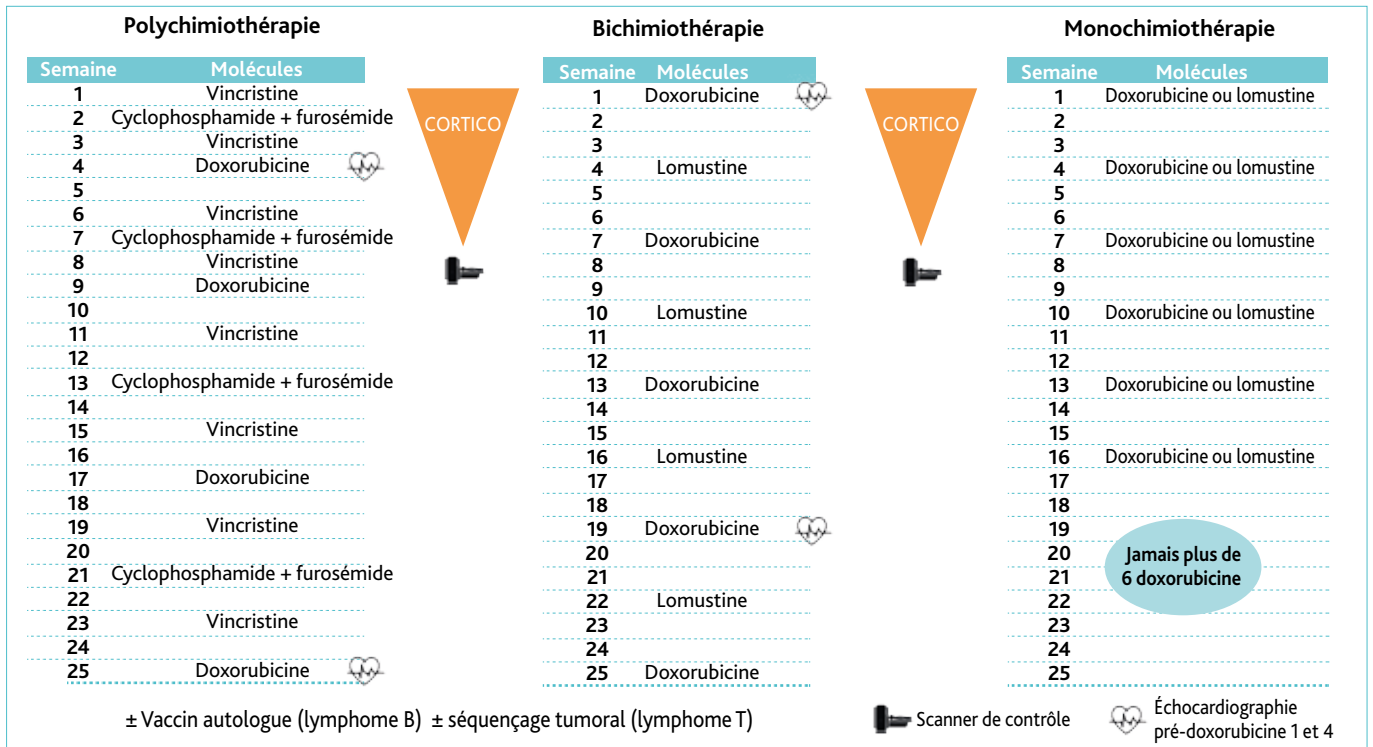


Figure 5. Protocoles de chimiothérapie : lymphome du chien.



Figure 6. Interconnexions aboutissant au traitement.

Le propriétaire décidera en fonction de ce qu'il attend des traitements. Il est important de toujours préciser qu'un protocole commencé ne doit pas nécessairement être terminé, et qu'il arrive fréquemment que nous changions de traitement en cours de route ; il n'y a jamais d'obligation. Une séance d'essai peut être réalisée pour décider de la suite. Le fait de savoir que tout peut être stoppé et à n'importe quel moment est souvent rassurant.

"Je n'ai pas les moyens financiers"

Le coût des traitements et de la chimiothérapie en particulier peut être un réel frein. Avec la prise en charge par la Sécurité sociale et les mutuelles en France, les coûts réels des soins en médecine humaine ne sont pas connus des patients. Les propriétaires n'ont donc en général aucune notion du prix que cela pourrait leur coûter. En fonction des molécules utilisées, de leur mode d'administration (orale, i.v. rapide ou perfusion) et de la fréquence des chimiothérapies, les tarifs peuvent énormément varier. L'idéal est de donner une fourchette de prix, et, en fonction de ce que le propriétaire décidera, d'établir ensuite des devis plus précis. Il est conseillé de toujours annoncer les tarifs dans la fourchette haute et de

préciser que certains aléas ne peuvent pas être anticipés.

Toutes les chimiothérapies ne sont pas onéreuses : si certains protocoles peuvent coûter plusieurs milliers d'euros, d'autres ne feront dépenser que quelques dizaines d'euros par mois. L'information est donc primordiale pour éviter les a priori trop souvent erronés (figure 6). Notre profession se doit de s'adapter continuellement aux moyens financiers des propriétaires, en cancérologie comme dans les autres domaines.

"J'ai peur d'avoir un animal sous chimiothérapie chez moi pour mes enfants et mes autres animaux"

La législation française nous impose de garder les animaux hospitalisés 24 heures (cf. article "Cadre réglementaire français d'utilisation de la chimiothérapie, p. 40), période pendant laquelle l'élimination par les urines et les selles des résidus de la chimiothérapie est la plus importante. L'excrétion est ensuite décroissante, et certaines précautions devront être prises lors du ramassage des excréments ou en cas d'accidents (diarrhée, vomissure) au sein de la maison (cf. fiche d'information pour le propriétaire d'un animal ayant reçu une chimiothérapie sur contact@eiffelvet.fr, www.eiffelvet.fr). Un animal sous chimiothérapie ne doit être en aucun cas considéré comme un risque pour les autres animaux du logement ou les enfants. Vous pouvez donner l'exemple d'une personne sous chimiothérapie qui rentre chez elle quelques heures après son traitement et cohabite sans risque avec les autres membres de la famille.

"Mon chien/chat est trop vieux pour être traité"

Vous connaissez sûrement l'expression : "L'âge n'est pas une maladie." Prendre en compte l'âge du patient sera utile pour décider des protocoles de traitement. La notion de traitement palliatif, c'est-à-dire l'idée de soigner sans guérir comme nous le faisons tous les jours en cas d'insuffisance rénale ou cardiaque, prendra alors tout son sens. Un chien plus âgé mettra probablement plus de temps à récupérer des effets indésirables, il pourra présenter des comorbidités (maladies hépatiques, rénales ou cardiaques concomitantes). Il existe cependant de nombreux traitements qui sont

très bien tolérés chez l'animal âgé et qui lui permettront de vivre dans de bonnes conditions de nombreux mois, voire années. Il faut relativiser le terme de guérison qui n'a pas vraiment de sens chez un animal qui a presque atteint, voire dépassé l'espérance de vie moyenne de sa race.

"La chimiothérapie va-t-elle guérir mon animal ? Combien de temps va-t-on gagner ? Et si je ne fais rien ?"

L'absence de guérison possible est souvent un facteur de dissuasion. Pourtant, dans un très grand nombre de cas, la chimiothérapie est utilisée pour faire disparaître les signes du cancer, pour apporter du confort au patient et lui permettre de retrouver une vie normale ; c'est le cas notamment des lymphomes qui répondent généralement très bien à la chimiothérapie, mais pour lesquels les guérisons restent très rares.

Bien que cette rémission soit temporaire, elle peut parfois durer des mois, voire des années, et cette durée doit toujours être rapportée à la durée de vie moyenne de l'animal. Par exemple, le traitement médicamenteux d'une pathologie cardiaque sera rarement refusé (sauf pour des questions financières), alors que l'espérance de vie sera souvent moins bonne qu'en cas de cancer traité, et avec une qualité de vie parfois moindre. Certains cancers deviendront des maladies chroniques ; l'animal ne guérira pas du cancer, mais vivra dans de bonnes conditions.

Il est toujours difficile de donner des chiffres précis sur le temps que nous espérons gagner, et il est important de préciser que les études cliniques vétérinaires ne sont pas équivalentes aux études en médecine humaine, notamment en raison des petits groupes d'individus et parfois d'absence de suivi possible. Le lymphome est l'un des cancers les plus documentés en médecine vétérinaire avec de multiples études, un grand nombre de patients inclus et des statistiques qui permettent de donner des pronostics assez précis.

Enfin, il faut rassurer le propriétaire qui ne souhaite ou ne peut pas assumer des traitements anticancéreux, en lui expliquant que son animal pourra être accompagné dans sa fin de vie par des traitements de confort, qu'on ne sait jamais à quelle vitesse la maladie va progresser, mais que le plus important reste la qualité de vie de son compagnon.

Conclusion

La consultation d'annonce du cancer doit permettre de démythifier la chimiothérapie. Il n'est pas nécessaire que le propriétaire prenne une décision sur le moment ; il va généralement "digérer" les informations, en discuter en famille. Il prendra ensuite la décision qui lui convient le mieux et en pleine connaissance. En médecine humaine, au contraire, ce sont les médecins qui décident ; cette situation est donc inhabituelle pour les propriétaires, se rapprochant de la situation du pédiatre face aux parents d'un jeune enfant.

La consultation de cancérologie en médecine vétérinaire, surtout s'il est question de chimiothérapie, ne peut donc faire l'économie de l'énoncé de certaines notions philosophiques, en abordant sans fausse pudeur les convictions personnelles des propriétaires, leurs moyens financiers, leur mode de vie et les comorbidités de leur chien ou de leur chat.

Il existe beaucoup d'informations erronées et d'a priori sur la chimiothérapie chez l'animal,

et c'est fréquemment après les 1^{ers} traitements, lorsque l'animal est en forme (souvent même plus qu'avant) que les propriétaires réalisent que vous avez dit vrai ! ●

Aurélia Klajer déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

POINTS CLÉS

- L'annonce du cancer et la discussion du traitement doivent se faire lors d'une consultation dédiée.
- Le propriétaire doit pouvoir poser toutes les questions qu'il souhaite afin de prendre une décision éclairée.
- Les problématiques des propriétaires sont généralement les mêmes (qualité de vie, coûts, pronostic) : savoir y répondre facilitera la décision thérapeutique.
- Il faut toujours laisser le choix et ne rien imposer.

Références bibliographiques

1. Ferraton-Rollin M et al. L'annonce du diagnostic de cancer : point de vue du médecin généraliste. *Bull Cancer* 2013;100(10):955-62.
2. Reich M et al. L'annonce du diagnostic de cancer : l'acte qui doit sceller le pacte de confiance médecin-malade. *Bull Cancer* 2008;95(9):841-7.
3. Frankel RM. Pets, vets, and frets: what relationship-centered care research has to offer veterinary medicine. *J Vet Med Educ* 2006;33(1):20-7.
4. Armstrong J et al. Surviving the stresses of clinical oncology by improving communication. *Oncology* 2004;18(3):363-8.
5. Villalobos AE. Quality of life scale helps make final call, VPN, 09/2004, for canine and feline geriatric oncology honoring the human-animal bond. Blackwell publishing 2006.
6. Tzannes S et al. Owners' perception of their cats' quality of life during COP chemotherapy for lymphoma. *J Feline Med Surg* 2008;10(1):73-81.

Modes d'action et grandes familles médicamenteuses

Modes of action and main drug families

Justine Taillandier

Eiffelvet, Paris.

RÉSUMÉ

Les agents cytotoxiques à notre disposition en tant que vétérinaires sont nombreux et variés : dans leur métabolisme, leur mode d'action, leurs effets indésirables et leurs utilisations. Quel que soit leur mécanisme d'action, ils agissent uniquement sur les cellules en cours de cycle cellulaire en ciblant l'ADN, l'ARN ou les protéines. La polychimiothérapie se fonde sur ces différents mécanismes d'action pour obtenir un effet antitumoral optimal.

SUMMARY

As veterinarians, many cytotoxic agents available to us are varied in their metabolism, mode of action, adverse effects and uses. Whatever their mode of action, they only act on cells during the cell cycle by targeting DNA, RNA or proteins. Multidrug chemotherapy relies on these different mechanisms of action to achieve optimal antitumor efficacy.

Les molécules de chimiothérapie anticancéreuse altèrent le métabolisme des cellules à renouvellement rapide. Contrairement à la chirurgie et à la radiothérapie qui ont une action antitumorale locale, la chimiothérapie administrée par voie systémique agit sur l'ensemble des cellules tumorales de l'organisme. Elle peut être utilisée seule ou en traitement adjuvant à la chirurgie ou à la radiothérapie.

La chimiothérapie peut avoir 2 objectifs :

- curatif : lorsque le but est de guérir définitivement l'animal ;
- palliatif : lorsqu'elle permet de retarder au maximum l'évolution du cancer.

Principes généraux

Cycle cellulaire [1, 2]

Il est composé de 2 périodes distinctes (figure 1) : une période active et une période de repos.

La phase de quiescence G0 correspond aux cellules ayant une synthèse protéique minimale et susceptibles d'entrer en phase active.

La période active est composée de 4 phases :

- G1 : phase post-mitose. Elle assure la synthèse des ARNm codant pour des protéines nécessaires au bon fonctionnement de la cellule ;
- S : réplication. Elle assure la synthèse d'ADN pour obtenir sa duplication ;

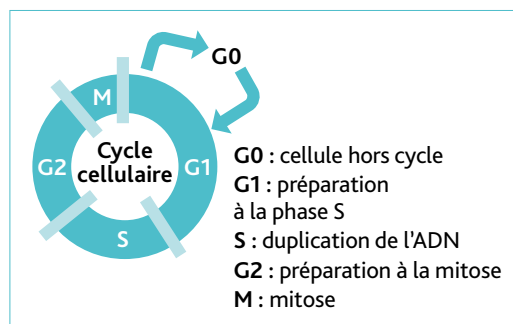


Figure 1. Les différentes phases du cycle cellulaire.

MOTS-CLÉS

Agents cytotoxiques
Famille médicamenteuse
Mode d'action
Cycle cellulaire
ADN

Keywords

Cytotoxic agents
Drug family
Mode of action
Cell cycle
DNA

Référence de l'article :
Méd Chir Anim – Anim Cie
2024;14:23-8.

- G2: phase prémitotique. Elle assure la synthèse des ARNm codant pour des protéines précurseurs du fuseau achromatique;
- M: mitose. L'ADN se répartit équitablement dans 2 cellules filles génétiquement identiques après dédoublement des chromosomes.

À la fin du cycle, la cellule peut réinitier un autre cycle cellulaire, partir en phase de quiescence ou passer en mort cellulaire programmée.

Il existe 2 mécanismes de mort cellulaire :

- la nécrose est une mort cellulaire pathologique en réponse à une agression. La modification de la perméabilité membranaire entraîne la libération extracellulaire du contenu cytoplasmique;
- l'apoptose est une mort cellulaire programmée. La protéine p53 est la gardienne de l'intégrité du génome. Elle repère les anomalies survenues au cours du cycle cellulaire et bloque ce dernier. En cas d'impossibilité de réparation, elle induit l'apoptose.

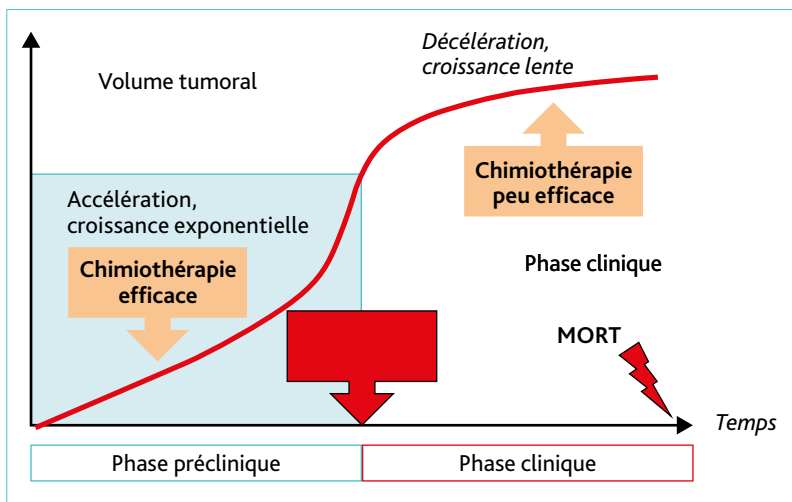


Figure 2. Cinétique de croissance tumorale (croissance de Gompertz).

Tableau I. Nadir attendu des neutrophiles chez les chiens et les chats pour les agents cytotoxiques couramment utilisés en médecine vétérinaire.

Molécules anticancéreuses	Nadir attendu
Cyclophosphamide	7-10 jours
Lomustine	21 jours chez le chien 28 jours chez le chat
Doxorubicine	7-10 jours
Mitoxantrone	7-10 jours
Vincristine	5-7 jours
Vinblastine	5-7 jours
Carboplatine	10-14 jours

Tableau II. Les 7 familles médicamenteuses en cancérologie.

Familles médicamenteuses	Molécules utilisées en médecine vétérinaire
Agents alkylants antichromosomiens	Cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan, lomustine, dacarbazine
Antimétabolites (analogues structuraux de métabolites)	Méthotrexate, azathioprine, 5FU, cytarabine
Antibiotiques intercalants	Doxorubicine, bléomycine, mitoxantrone
Poisons du fuseau (mitostatiques)	Vinblastine, vincristine, paclitaxel
Dérivés du platine	Cisplatine, carboplatine
Hormones	Corticostéroïdes, estrogènes
Autres agents	L-asparaginase, hydroxyurée, rétinoïdes de synthèse, anti-COX-2

Prolifération tumorale [3]

La croissance tumorale dépend de la durée du cycle cellulaire et du ratio : nombre de cellules au repos/nombre de cellules actives.

La prolifération tumorale est composée d'une longue phase de latence, d'une phase de croissance exponentielle, enfin d'un ralentissement du temps de doublement lorsque la tumeur devient nécrotique (figure 2). Plus la tumeur est en phase de croissance rapide (phase préclinique), plus elle est chimiosensible; c'est pourquoi il est essentiel de commencer la chimiothérapie le plus précocement possible.

Nadir et utilisation des molécules anticancéreuses [4]

Après l'administration d'un agent cytotoxique, le taux de cellules sanguines baisse pour atteindre un minimum appelé nadir. Celui-ci correspond au moment où la numération des neutrophiles est la plus basse et où le risque de choc septique est maximal. Cette période critique est variable en fonction de la molécule utilisée et se situe le plus souvent entre le 8^e et le 14^e jour (tableau I). La plupart des molécules de chimiothérapie sont administrées toutes les 1 à 4 semaines pour obtenir une meilleure récupération de la moelle osseuse.

Les grandes familles médicamenteuses [5]

Les agents cytotoxiques sont regroupés dans 7 grandes familles médicamenteuses (tableau II). Quelle que soit leur famille, ils n'agissent que sur les cellules en cycle (G1, S, G2, et M) et sont inefficaces sur les cellules en phase de quiescence G0. Ils vont avoir directement pour cible l'ADN, l'ARN ou des enzymes nécessaires au bon fonctionnement cellulaire afin de perturber les processus indispensables à la multiplication des cellules tumorales (figure 3).

Certains agents agissent durant toute la durée du cycle cellulaire (agents cycle-dépendants) et d'autres seulement durant une phase du cycle (agents phase-dépendants) (figure 4).

La polychimiothérapie se fonde sur la complémentarité de ces différents mécanismes d'action pour augmenter l'effet antitumoral. Elle repose sur les phénomènes de recrutement et de synchronisation (tableau III) :

- le recrutement correspond à l'augmentation du nombre de cellules en phase active au sein de la tumeur ;
- la synchronisation consiste à utiliser une molécule qui va faire entrer simultanément un grand nombre de cellules dans la même phase de cycle, pour ensuite utiliser une molécule active spécifiquement sur cette phase.

L'exemple le plus parlant est le protocole de polychimiothérapie CHOP indiqué dans les lymphomes de haut grade chez le chien et le chat qui utilise précocement des agents de recrutement (vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine), puis un agent synchronisateur en phase M (vincristine) pour augmenter le nombre de cellules cancéreuses sensibles à la cure de chimiothérapie suivante et ainsi avoir un effet antitumoral plus important.

Agents alkylants : cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan, lomustine

Les agents alkylants agissent durant toute la durée du cycle cellulaire par alkylation des bases azotées de l'ADN. Ils créent des ponts intra- et intermoléculaires sur la chaîne d'ADN, ou entre l'ADN et des protéines (figure 5, p. 26). Ces complexes bloquent alors la réplication de l'ADN et la transcription de l'ARN, entraînant la mort

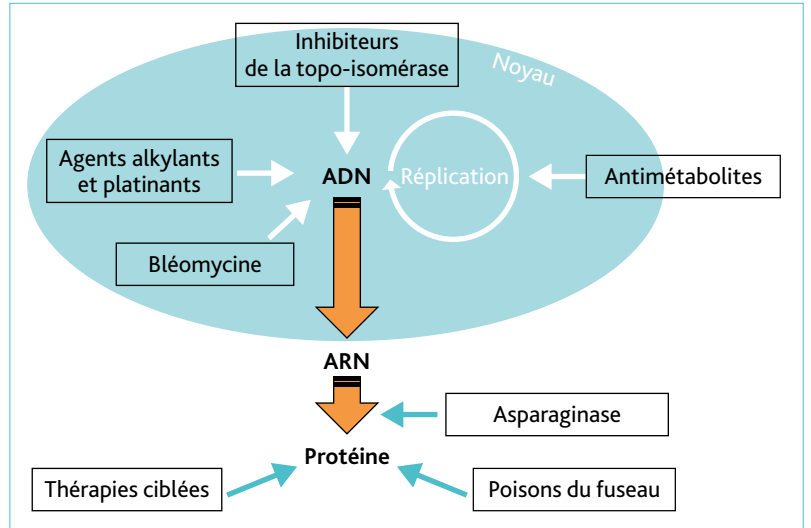


Figure 3. Cibles des différents agents anticancéreux.

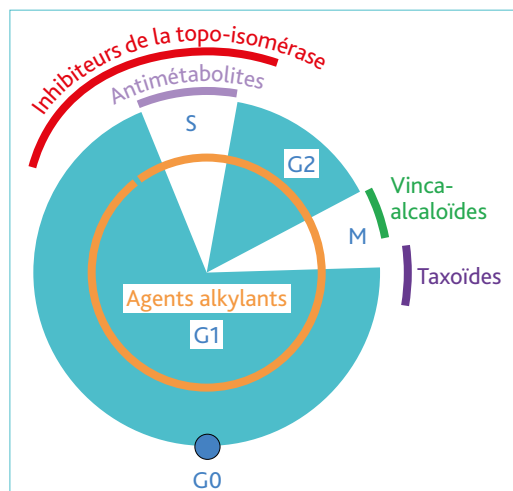


Figure 4. Modes d'action des différents agents anticancéreux.

Tableau III. Agents de la coopération cinétique.

Agents de la coopération cinétique	Molécules utilisées en médecine vétérinaire
Agents recruteurs	Vincristine, doxorubicine, lomustine, cyclophosphamide
Agent synchronisateur	Vincristine (phase M)

cellulaire. Leur action est dose-dépendante : plus la dose est importante, plus la mort cellulaire sera élevée (figure 6, p. 26).

Antimétabolites : méthotrexate, cytarabine, azathioprine, 5FU

Les antimétabolites fonctionnent pendant la réplication (phase S) en inhibant la synthèse des

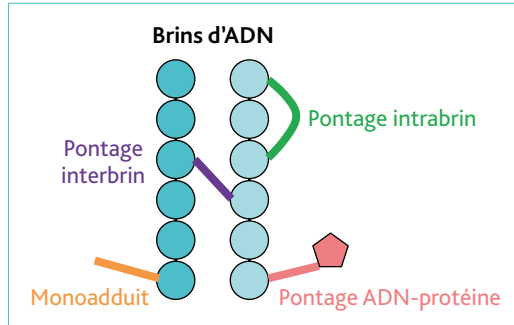


Figure 5. Alkylation des bases azotées.

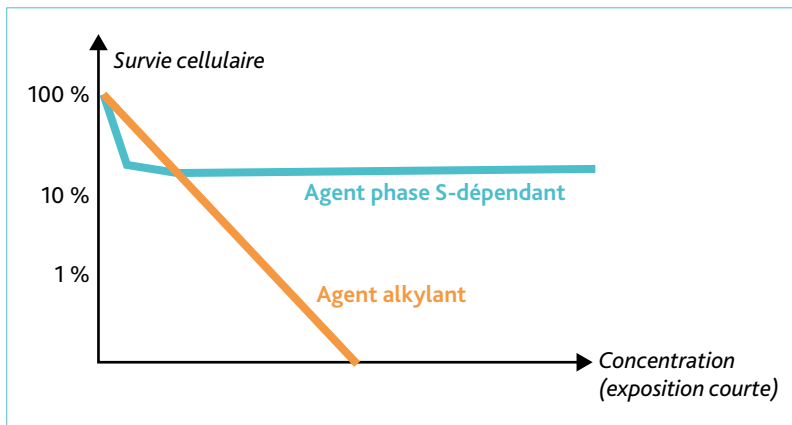


Figure 6. Courbe de la relation dose-effet.

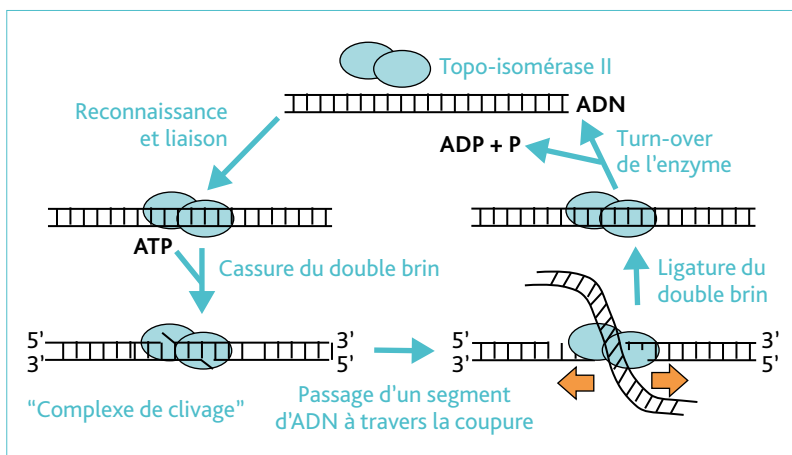


Figure 7. Mécanisme d'action de la topo-isomérase II.

bases puriques et pyrimidiques. Elles interfèrent avec le métabolisme des acides nucléiques, soit par analogie structurale avec certains composants nécessaires à la synthèse des acides nucléiques, soit en inhibant le fonctionnement d'une enzyme nécessaire à leur synthèse. La réplication devient alors impossible par épuisement du stock des bases azotées.

Antibiotiques cytotoxiques : doxorubicine, bléomycine, mitoxantrone

Les antibiotiques cytotoxiques constituent un groupe hétérogène de molécules naturelles extraites de bactéries (*Streptomyces* sp.), avec des structures très différentes mais possédant un mode d'action commun.

La doxorubicine fait partie de la famille des anthracyclines. Elle empêche la double hélice d'ADN de se dérouler en stabilisant de façon définitive le complexe topo-isomérase II et l'ADN. La réplication devient alors impossible. Pour rappel, les enzymes topo-isomérases II "démêlent" l'hélice d'ADN en engendrant scission-réparation temporaire du double brin d'ADN pour permettre sa duplication (figure 7).

Poisons du fuseau : vinblastine, vincristine, paclitaxel

Les poisons du fuseau ont une action mitostatique (agents phase M dépendants). Ils inhibent la polymérisation ou la dépolymérisation de la tubuline qui compose les microtubules du cytosquelette essentiels à la migration des chromosomes au cours de la mitose (figure 8). Ils comprennent les antinéoplasiques de la classe des vinca-alcaloïdes et des taxanes (ou taxoides).

Dérivés du platine : cisplatine, carboplatine

Le mécanisme d'action des dérivés du platine s'apparente à la fois aux agents alkylants et aux agents intercalants. Les sels de platine se lient à l'ADN, aux ARN et aux protéines et créent des complexes non fonctionnels (figure 9).

Anti-inflammatoires et autres agents

La L-asparaginase n'est pas classée comme un produit de chimiothérapie, cependant elle inhibe la synthèse protéique durant les phases G1 et G2 par hydrolyse de l'asparagine, un acide aminé non essentiel nécessaire à la synthèse protéique. Sa synthèse est réalisable par l'ensemble des cellules saines grâce à l'asparagine synthétase. Or, les cellules lymphoïdes malignes sont souvent déficientes en asparagine synthétase et ne

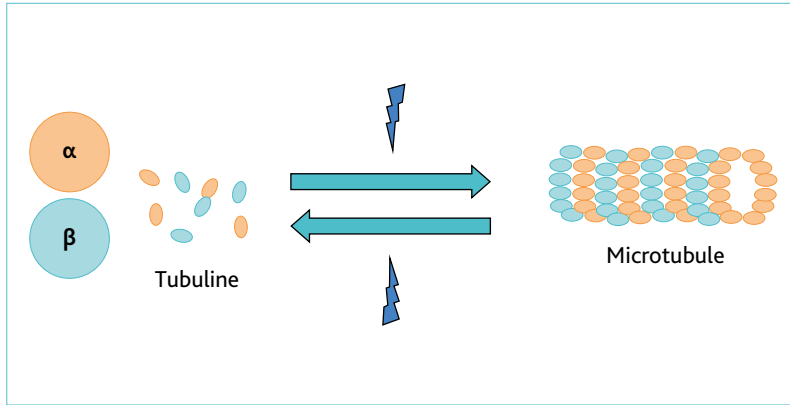


Figure 8. Fabrication des microtubules par polymérisation de la tubuline.

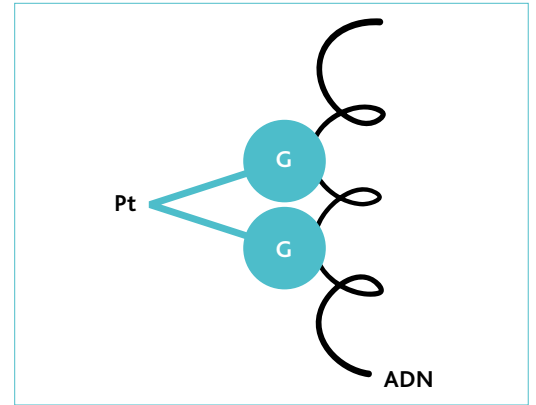


Figure 9. Complexe sel de platine (Pt)-ADN.

Tableau IV. Utilisation pratique des différentes molécules employées en cancérologie vétérinaire.

Molécules	Présentation	Posologie	Administration	Principales indications
Asparaginase	Flacon de 10 000 UI	400 UI/kg CT et CN	I.V. perfusion lente ou i.m.	<ul style="list-style-type: none"> Lymphomes, leucémies aiguës lymphoïdes
Carboplatine	50, 150, 450 mg	240 mg/m ² CT 300 mg/m ² CN	I.V. perfusion lente toutes les 3-4 sem.	<ul style="list-style-type: none"> Ostéosarcome appendiculaire Radiosensibilisation Carcinomes
Chlorambucil	Capsules de 2 mg	0,1-0,2 mg/kg	P.O.	<ul style="list-style-type: none"> Lymphome digestif de bas grade CT Leucémie lymphoïde chronique Myélome multiple
Doxorubicine	Flacon de 10 ou 50 mg	30 mg/m ² CN 1 mg/kg animal < 10 kg	I.V. stricte perfusion lente toutes les 2-3 sem.	<ul style="list-style-type: none"> Lymphomes Leucémies Carcinomes (mammaire, thyroïdien, glande anale, etc.) Hémangiosarcome splénique Sarcome des tissus mous
Cyclophosphamide	Comprimés de 50, 100, 250, 1500 mg	50 mg/m ² 1 j/2 ou 250 mg/m ² toutes les 3 sem.	P.O.	<ul style="list-style-type: none"> Lymphomes Leucémies aiguës lymphoïdes
Cytarabine	100, 500, 1000, 2 000 mg	50 mg/m ² /12 h 2 jours de suite, toutes les 3 sem.	S.C.	<ul style="list-style-type: none"> Lymphomes Leucémies
Lomustine		50-90 mg/m ² CN 60 mg/m ² CT	P.O. toutes les 3 sem. (4-6 sem. chez le chat)	<ul style="list-style-type: none"> Mastocytomes Lymphomes Lymphome épithéliotrope Tumeurs intracrâniennes Sarcomes histiocytaires
Melphalan	2 mg	0,05-0,10 mg/kg/j	P.O.	<ul style="list-style-type: none"> Myélome multiple
Mitoxantrone	10, 20, 25 mg	5,5-6,0 mg/m ² CN 6,0-6,5 mg/m ² CT	I.V. lente toutes les 3 sem.	<ul style="list-style-type: none"> Lymphomes Carcinomes urothéliaux Carcinomes mammaires
Vinblastine	10 mg	2-3 mg/m ²	I.V. bolus toutes les 1-2 sem.	<ul style="list-style-type: none"> Mastocytomes Lymphomes Leucémies Carcinomes urothéliaux
Vincristine	1 mg/mL	0,5-0,75 mg/m ²	I.V. bolus	<ul style="list-style-type: none"> Lymphomes Mastocytomes Sarcome de Sticker

CN: chien; CT: chat; I.M.: injection intramusculaire; I.V.: injection intraveineuse; P.O.: per os; S.C.: injection sous-cutanée, sem.: semaine.

peuvent pas produire d'asparagine endogène. L'utilisation de L-asparaginase est donc réservée aux lymphomes et leucémies aiguës, elle permet de réduire la concentration en asparagine exogène, donc de diminuer la synthèse protéique entraînant la mort cellulaire par apoptose des cellules lymphoïdes malignes.

La prednisone et la prednisolone font partie intégrante de certains protocoles de polychimiothérapie. On citera notamment l'exemple du lymphome où les corticoïdes sont utilisés pour leur activité cytolytique et cytostatique sur certaines sous-populations de lymphocytes ou pour limiter les effets de la dégranulation des mastocytes. Contrairement aux idées reçues, ces molécules sont de moins en moins indiquées en cancérologie, doivent être utilisées avec précaution, notamment en raison de leur effet immunosuppresseur, et réservées aux traitements palliatifs.

Les anti-inflammatoires anti-COX-2 sont, quant à eux, de plus en plus utilisés pour leur effet antitumoral par leur action antiangiogénique. Ils peuvent être associés aux agents cytotoxiques ou être utilisés seuls en traitement palliatif lorsque les traitements usuels ont été refusés par les propriétaires. Pour rappel, les cyclo-oxygénases (COX) sont des enzymes responsables de la synthèse de prostaglandines (notamment PGE2). Ces prostaglandines jouent un rôle important dans la prolifération tumorale :

- stimulation de la néovascularisation et de l'angiogenèse tumorale ;
- stimulation de la division et de la migration cellulaires contribuant à la dissémination métastatique ;
- inhibition de l'apoptose tumorale ;
- action immunosuppressive.

Conclusion

Il existe donc de nombreux agents anticancéreux disponibles en médecine vétérinaire (tableau IV, p. 27). La diversité de leurs mécanismes d'action permet de disposer d'un arsenal thérapeutique varié pour lutter contre les cancers de nos animaux de compagnie. De plus, leur association en polychimiothérapie potentialise leurs effets antitumoraux.

Pour les mêmes raisons, il est probable que nous utilisions à l'avenir de plus en plus d'associations de chimiothérapie et d'immunothérapie, comme cela se fait en médecine humaine, notamment pour les cancers du poumon et ceux de la sphère ORL. ●

Justine Taillandier déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

POINTS CLÉS

- Il existe 7 grandes familles d'agents anticancéreux.
- Les agents anticancéreux n'agissent que sur les cellules engagées dans le cycle cellulaire.
- Ils ont pour cible l'ADN, l'ARN et les enzymes nécessaires au bon fonctionnement de la cellule.
- La polychimiothérapie repose sur les différents mécanismes d'action complémentaires des agents anticancéreux pour augmenter l'effet antitumoral.

Références bibliographiques

1. Lanore D, Delprat C. *Chimiothérapie anticancéreuse*. Paris : Masson-AFVAC, 2002. 161 p.
2. Doliger S. *Vade-mecum de cancérologie vétérinaire*. Paris : Med'Com, 2003. 224 p.
3. Forterre M. *Élaboration de documents d'information à l'usage des propriétaires d'animaux atteints de cancer*. Thèse vétérinaire. Vetagro Sup ; 2011, 112 pages.
4. Withrow SJ, Vail DM. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4th edition. St Louis : Saunders Elsevier, 2007. 846 p.
5. *Diplôme universitaire de carcinologie clinique Gustave-Roussy 2022-2023*.

Effets indésirables: les connaître, les anticiper, les gérer

Adverse effects: know them, anticipate them, manage them

Aurélia Klajer, Justine Taillandier

Eiffelvet, Paris.

RÉSUMÉ

La gestion des effets indésirables fait partie intégrante de la mise en œuvre de la chimiothérapie. Ils doivent être connus et anticipés afin d'éviter au patient une souffrance inutile qui pourrait être à l'origine d'un arrêt des soins par découragement du propriétaire. Ils devront être traités et analysés afin d'adapter la dose suivante qui doit rester efficace.

SUMMARY

Managing side effects is an integral part of chemotherapy management. They must be known and anticipated to avoid unnecessary suffering for the patient, which could lead to discontinuation of treatment due to discouragement on the part of the owner.

These side effects need to be treated and analyzed in order to adapt the next dose, while remaining within an effective dose.

MOTS-CLÉS

Chimiothérapie
Effets indésirables
Prévention
Anticipation
Dose efficace

Keywords

Chemotherapy
Side effects
Prevention
Management
Effective dose

Référence de l'article:

Méd Chir Anim – Anim Cie
2024;14:29-39.

Une des causes les plus courantes de refus de la chimiothérapie en médecine vétérinaire chez les propriétaires est la peur d'imposer à leur compagnon des effets indésirables. Contrairement à ce qui se passe en médecine humaine, où 75 à 100 % des patients atteints d'un cancer présentent des effets indésirables, seuls 5 à 40 % des animaux vont en avoir [1]. Ces effets indésirables sont, la plupart du temps, modérés et réversibles après la mise en place d'un traitement symptomatique. Seuls 5 % des animaux nécessiteront une hospitalisation et le taux de mortalité lié aux effets indésirables de la chimiothérapie ne dépasse pas 1 % [2].

L'important est que le propriétaire soit prévenu en amont afin qu'il puisse détecter les effets indésirables et en informer son vétérinaire traitant, même lorsqu'ils sont modérés, sans paniquer, pour qu'ils soient rapidement pris en charge.

En médecine vétérinaire, l'objectif de la chimiothérapie est de prolonger l'espérance de vie des animaux atteints d'un cancer tout en conservant, voire en améliorant, leur qualité de vie. Les protocoles, les rythmes d'administration et les posologies sont donc adaptés, et ce parfois au détriment de l'efficacité maximale. La dose efficace flirte avec la dose toxique, d'où l'importance de ne pas sous-doser intentionnellement pour éviter des effets indésirables. Il faudra s'adapter à chaque patient en repérant les éventuels effets indésirables causés par la chimiothérapie précédente.

Généralités

Il existe différents types de toxicité qui peuvent apparaître immédiatement ou dans les mois suivant l'administration de l'agent cytotoxique (figure 1, p. 30):

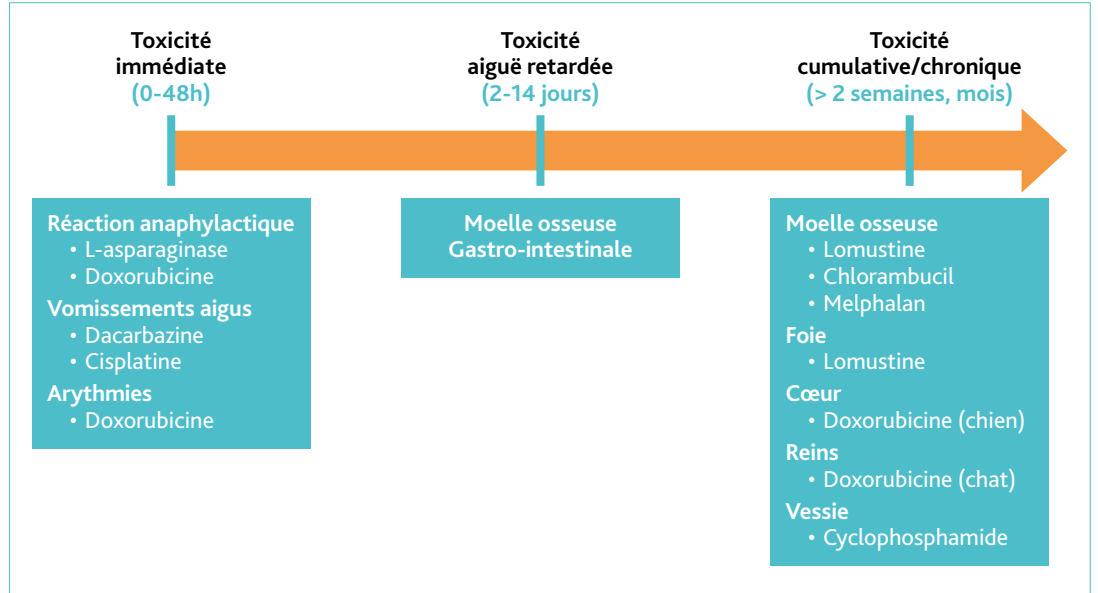


Figure 1. Chronologie des différentes toxicités à la suite de l'administration d'un agent cytotoxique.

- les toxicités non spécifiques liées à l'effet cytotoxique de toutes les molécules anticancéreuses sur les cellules des tissus à renouvellement rapide: les toxicités hématologique et digestive sont les plus fréquentes;
- les toxicités spécifiques propres à chaque molécule;
- le syndrome de lyse tumorale aiguë, qui est la conséquence d'une destruction massive et brutale de nombreuses cellules cancéreuses après l'administration d'une chimiothérapie.

Notre recommandation est d'éviter de réaliser la chimiothérapie sous anesthésie générale, y compris chez les patients récalcitrants, afin d'anticiper un éventuel choc anaphylactique.

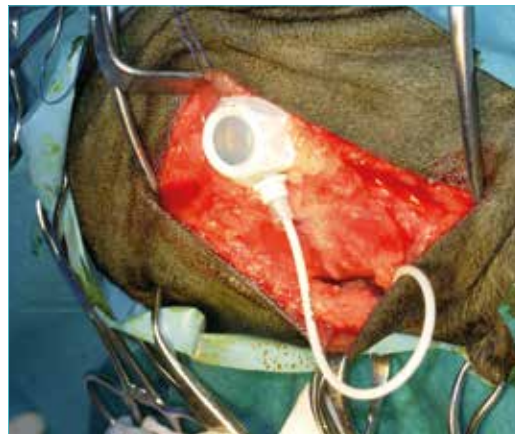


Figure 2. Pose d'une chambre implantable.

Il faut surtout noter la nécessité de prélever le patient aux veines jugulaires en vue de préserver les veines périphériques pour les chimiothérapies intraveineuses (i.v.) et la possibilité de poser une chambre implantable (comme en médecine humaine) chez le chien et le chat pour minimiser les manipulations des patients. Cette technique est très peu utilisée en pratique car elle est invasive et rarement nécessaire (figure 2).

Toxicités non spécifiques [1-4]

Toxicité hématologique, la connaître [5]

La toxicité hématologique consécutive à la chimiothérapie est l'une des complications les plus fréquentes, mais aussi l'une des plus préoccupantes. Elle peut compromettre la faisabilité de la séance de chimiothérapie et engendrer un choc septique parfois mortel.

La moelle osseuse est sensible à la plupart des chimiothérapies car elle présente un index mitotique et une fraction proliférative élevés pour produire l'ensemble des précurseurs des leucocytes, des plaquettes et des hématies. Les cellules sanguines les plus sensibles aux agents cytotoxiques sont celles qui présentent un temps de demi-vie court (pour rappel: les granulocytes ont un temps de demi-vie de 6 à 12 heures, les pla-

quettes de 5 à 7 jours et les globules rouges de 70 à 120 jours). C'est pourquoi la neutropénie est la myélotoxicité la plus importante et la plus précoce. Les thrombopénies sont plus tardives. Les anémies induites par la chimiothérapie sont beaucoup plus rares et n'apparaissent qu'après plusieurs mois de traitement anticancéreux. Cette myélotoxicité est réversible, et une période de récupération sans chimiothérapie permet un retour à la normale de la numération-formule sanguine.

La notion de nadir est importante. Après l'administration d'un agent cytotoxique, la numération des cellules sanguines suit une courbe triphasique : phase de latence, nadir et phase de récupération (figure 3). Le nadir correspond au moment où la numération des cellules sanguines est la plus basse et où le risque de choc septique est maximal pendant 3 à 5 jours. Cette période critique est variable en fonction de la molécule utilisée (cf. article "Modes d'action et grandes familles médicamenteuses", p. 23). Il est donc préférable d'administrer des doses fortes à intervalle long plutôt que de sous-doser avec des séances rapprochées pour obtenir une meilleure récupération de la moelle osseuse.

Toxicité hématologique, l'anticiper

Toutes les molécules de chimiothérapie n'ont pas la même myélotoxicité (tableaux I et II) et plusieurs facteurs vont l'aggraver :

- les protocoles de polychimiothérapie associant différentes molécules cytotoxiques ;
- une défaillance du système d'élimination métabolique (insuffisance rénale ou hépatobiliaire) ;
- une infiltration médullaire initiale par la tumeur ;
- un animal âgé et/ou maigre.

Il est donc indispensable de réaliser systématiquement une numération-formule sanguine avant d'administrer une chimiothérapie.

La séance de chimiothérapie ne sera pas réalisée si le taux de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1500/mm³ [6], si le taux de plaquettes est inférieur à 100 000/mm³ ou si celui de l'hémoglobine est inférieur à 10 g/dL chez le chien et à 8 g/dL chez le chat.

Lors d'une thrombopénie, les risques d'hémorragie apparaissent lorsque le taux de plaquettes est très bas (< 20 000/mm³).

Toxicité hématologique, la gérer (tableau III)

Lorsque l'animal est en bon état de santé général, qu'il ne présente pas d'hyperthermie, et que le taux de neutrophiles est inférieur à 750/mm³, des antibiotiques bactéricides à large spectre doivent être prescrits (par exemple, amoxicilline-acide clavulanique, sulfaméthoxazole-trimétoprime). Une surveillance est alors recommandée et la température rectale doit être prise régulièrement

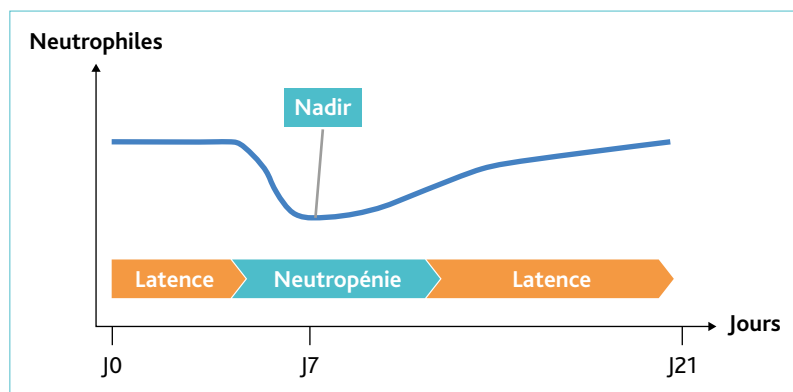


Figure 3. Évolution du taux de neutrophiles après l'injection d'une molécule myélotoxique.

Tableau I. Myélotoxicité des principaux agents cytotoxiques.

Toxicité nulle à faible	Toxicité moyenne	Toxicité forte
<ul style="list-style-type: none"> • Bléomycine • L-asparaginase • Vincristine 0,5 mg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> • 5FU • Cisplatine • Cytarabine • Dacarbazine • Melphalan • Méthotrexate • Vincristine 0,75 mg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> • Actinomycine D • Cyclophosphamide • Dacarbazine • Doxorubicine • Mitoxantrone • Vinblastine

Tableau II. Thrombopoïèse et agents cytotoxiques.

Molécules thrombopéniantes	Molécules favorisant la thrombopoïèse
<ul style="list-style-type: none"> • Lomustine • Melphalan 	<ul style="list-style-type: none"> • Vincristine • Corticoïdes

Tableau III. Gestion de la toxicité hématologique.

Taux de neutrophiles (PNN)	Gestion
Si PNN > 1500/mm ³	Chimiothérapie sans report, ni diminution de dose
Si 500/mm ³ > PNN > 1500/mm ³ non fébrile	PNN > 750/mm ³ : report 3-7 jours sans antibiothérapie PNN < 750/mm ³ : report 3-7 jours, avec antibiothérapie (voie orale)
Si PNN < 500/mm ³ et/ou neutropénie fébrile	Report, hospitalisation, antibiothérapie intraveineuse ± fluidothérapie et filgrastim

par le propriétaire. La dose de la séance suivante est alors diminuée en conséquence. Un contrôle de la numération formule sanguine est recommandé sous 3 à 7 jours.

Lorsque l'animal est en bon état de santé général, qu'il ne présente pas d'hyperthermie et que le taux de neutrophiles est compris entre 750 et 1500/mm³, aucune antibiothérapie n'est prescrite, mais un suivi clinique est conseillé avec contrôle de la numération-formule sanguine sous 3 à 7 jours.

Lorsque l'animal est abattu au moment du nadir théorique de la molécule et/ou qu'il présente une neutropénie fébrile, il doit être hospitalisé et placé sous fluidothérapie et antibiothérapie à large spectre par voie i.v.

Le "choc septique" correspond à une variante particulièrement sévère de ce type de sepsis associé à une neutropénie chimio-induite. Il s'agit alors d'une véritable urgence.

Les bactéries à l'origine de ces infections ont généralement pour origine le tube digestif (par desquamation) ou la cavité buccale (foyer infectieux occulte).

Il faut noter la possibilité de ne pas constater d'hyperthermie dans ce type de situation étant donné la leucopénie sévère. Il s'agit alors d'un "piège" diagnostique. Le vétérinaire traitant et le propriétaire doivent en être informés au préalable.

En cas de choc septique, le patient doit être, si possible, isolé pour limiter les risques infectieux, des mesures antiseptiques plus importantes qu'en temps normal doivent être prises pour tout acte invasif, tel que des injections ou la pose d'une nouvelle voie veineuse. Une molécule immunostimulante (filgrastim, par exemple) peut être administrée pour faire remonter le taux de globules blancs (généralement injections sous-cutanées sur 5 jours). À ce stade, le risque de décès est de 40 à 90 % selon les études.

L'exploration de ce sepsis, en cas de choc septique, peut passer par :

- un bilan sanguin et urinaire complet avec hémogramme (hémocultures aérobies et anaérobies au minimum 3 sur 24 h espacées de 1 h) et examen bactériologique urinaire ;

- changement du cathéter avec analyse bactériologique de ce dernier (site possible d'infection) ;
- radiographies thoraciques et échographie abdominale à la recherche d'un foyer infectieux ;
- échocardiographie à la recherche d'une endocardite ;
- lavage bronchoalvéolaire ;
- ponction de liquide cébrospinal (si l'état de l'animal le permet).

L'antibiothérapie sera alors adaptée secondairement aux antibiogrammes réalisés.

La gestion des thrombopénies sévères comprend du repos pour limiter les traumatismes, une corticothérapie, une transfusion sanguine de sang frais et, éventuellement, l'administration de plaquettes canines lyophilisées.

L'anémie chimio-induite est de mauvais pronostic car la toxicité médullaire est intervenue depuis plusieurs injections (demi-vie longue des globules rouges) et la récupération fonctionnelle de la moelle osseuse devient difficile. Une transfusion sanguine est indispensable lorsque le taux d'hémoglobine passe en dessous de 6 g/dL.

Toxicité digestive, la connaître [7]

La muqueuse digestive étant en renouvellement constant, elle est sensible aux molécules de chimiothérapie. La toxicité digestive est fréquemment rencontrée (10 à 30 % des cas) et se caractérise chez les chiens et les chats par de l'anorexie, des nausées, des vomissements, de la diarrhée et des saignements digestifs dans les heures, voire les jours qui suivent la séance de chimiothérapie. Elle est moins grave que la toxicité hématologique car souvent gérée efficacement par un traitement symptomatique.

L'origine des troubles digestifs chimio-induits est en partie centrale. En plus de détruire les cellules de l'épithélium intestinal qui ont un renouvellement rapide, les agents anticancéreux stimulent le centre du vomissement au sein du tronc cérébral et exacerbent les sécrétions gastro-intestinales et le péristaltisme.

Contrairement aux humains qui appréhendent les vomissements ou les diarrhées, d'où une inquiétude majorée et légitime dans ce contexte lorsqu'ils surviennent, les animaux ne savent pas

qu'ils sont sous chimiothérapie. Ces effets indésirables sont donc moins fréquents et mieux tolérés. Les molécules de la famille des platines (cisplatine, carboplatine), la doxorubicine et le cyclophosphamide sont les chimiothérapies les plus susceptibles d'engendrer ces effets indésirables digestifs.

Le chat est un animal particulièrement sensible au risque de dysorexie ou d'anorexie, ce qui peut poser un problème lorsque la chimiothérapie est efficace (*cf. infra*).

Toxicité digestive, l'anticiper

Toutes les séances de chimiothérapie sont réalisées à jeun. Un jeûne de 24 à 48 heures diminue significativement les nausées après une chimiothérapie (7 versus 55 % pour la vincristine) [8]. Pour minimiser les signes cliniques, une injection d'antinauséux (maropitant) par voie i.v. est réalisée systématiquement avant chaque administration de carboplatine, de doxorubicine, de lomustine ou de mitoxantrone. Un relais par voie orale comprenant des antinauséux (maropitant, métoclopramide) ou des antidiarrhéiques (probiotiques, smectite, antibiotiques à visée intestinale, etc.) est ensuite mis en place lors de l'administration des molécules à risque ou si l'animal a déjà présenté des troubles digestifs au cours des précédentes séances.

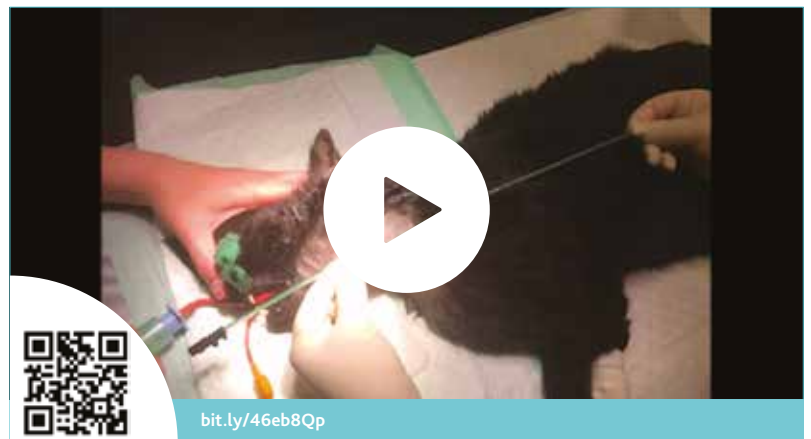
Il faut noter la mise à disposition récente du maropitant sous forme de stylo transdermique (comme de nombreuses autres molécules, il peut être obtenu sur ordonnance destinée aux sociétés préparatrices en pharmacie comme Delpech ou FrancePrep), facilitant son administration chez le chat.

La problématique particulière de la chimiothérapie pour un lymphome digestif chez le chat doit être anticipée avec le propriétaire. Dans la majorité des cas, heureusement, les troubles digestifs présents avant le traitement se résolvent paradoxalement sous chimiothérapie. En revanche, la persistance ou la récurrence de ces derniers pose des questions : s'agit-il d'un effet indésirable de la chimiothérapie ? d'un signe de récurrence du lymphome malgré la chimiothérapie ? Dans ce cas, une évaluation du patient est indispensable afin de trancher, le plus souvent via l'imagerie (ce qui suppose une évaluation avant la chimiothérapie en vue d'une comparaison ultérieure).

Toxicité digestive, la traiter

En cas de vomissements aigus marqués persistant sous traitement symptomatique ou lors d'une colite hémorragique, il est parfois nécessaire d'hospitaliser l'animal et de le placer sous fluïdothérapie pour éviter des déshydratations sévères et des déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie, notamment lors de vomissements).

Très rarement, nous sommes amenés à poser des sondes d'œsophagostomie sur les chats anorexiques pendant plusieurs semaines, le temps que la chimiothérapie améliore l'état général et que l'animal retrouve l'appétit (vidéo).



Vidéo. Pose d'une sonde d'œsophagostomie chez le chat.

Toxicités spécifiques [1-4]

Il est important de rappeler que 2 molécules de chimiothérapie sont formellement interdites chez le chat :

- le cisplatine, car il entraîne un œdème pulmonaire aigu, le plus souvent mortel ;
- le 5-fluorouracile, à l'origine d'une neurotoxicité très importante.

Toxicité cutanée : doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine

L'alopecie chimio-induite (figure 4, p. 34) est beaucoup plus rare qu'en médecine humaine et concerne moins de 10 % des animaux traités, car elle touche principalement les races de chiens à poil laineux et croissance continue (caniche, bobtail, West Highland White terrier, bichon).



Figure 4. Alopécie chimio-induite chez un bichon.

Elle ne présente aucun danger pour l'animal et elle est le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement. Cependant, elle peut être à l'origine d'un blocage psychologique des propriétaires.

Chez le chat, on notera la perte des vibrisses et des poils en région temporale. Chez le chien, la tête et les membres sont souvent épargnés. L'alopécie chimio-induite peut se manifester brutalement, dès la 1^{re} séance, ou progressivement, au fil des séances. Aucun traitement ou moyen de prévention n'est efficace.

Toxicité rénale : cisplatine, doxorubicine, lomustine

La toxicité rénale est liée à l'utilisation du cisplatine chez le chien (interdite chez le chat) et de la doxorubicine chez le chat (toxicité cardiaque chez le chien, *cf. infra*). Le cisplatine est peu prescrit chez le chien alors qu'il l'est souvent en médecine humaine car le risque d'insuffisance rénale est très élevé et son emploi est associé à un protocole d'hyperhydratation et de diurèse forcée lourde et coûteux. Malgré toutes les précautions mises en place, il peut occasionner une insuffisance rénale dans environ 15 % des cas par nécrose de l'épithélium tubulaire rénal. Cette insuffisance rénale chronique est irréversible et peut entraîner la mort du patient.

Le cisplatine doit être administré en milieu de journée plutôt que le matin et associé à un protocole de diurèse salée (hyperhydratation).

L'animal reçoit entre 80 et 120 mL/kg de perfusion durant 4 à 6 heures au cours de la séance de chimiothérapie. Certains protocoles comprennent l'utilisation de mannitol pour engendrer une diurèse forcée.

En pratique, le cisplatine est remplacé par le carboplatine qui présente un spectre d'efficacité équivalent sans cet inconvénient rénal majeur [9].

La doxorubicine présente une toxicité rénale dose-cumulée chez le chat. Avant son administration, un bilan sanguin et urinaire complet comprenant le dosage de la SDMA est recommandé. Une perfusion de quelques heures est réalisée lors de chaque séance. Pour les chats difficilement manipulables et chez lesquels la pose d'un cathéter est impossible lorsqu'ils sont vigiles, nous utilisons des anesthésies gazeuses avec cage à induction afin d'éviter les anesthésies hypotensives.

La lomustine, plutôt à l'origine d'une toxicité hépatique, peut toutefois provoquer une souffrance rénale souvent retardée [10].

Toxicité vésicale : cyclophosphamide [11]

L'utilisation de cyclophosphamide peut parfois engendrer des cystites hémorragiques stériles quel que soit le mode d'administration (administration répétée à faible dose dans un contexte de chimiothérapie métronomique ou utilisation discontinuée à forte dose dans un contexte de chimiothérapie à dose maximale tolérée), en particulier chez le chien (effet indésirable très rare chez le chat). Le patient présente alors une hématurie souvent marquée, une strangurie, une dysurie et une pollakiurie.

La dégradation moléculaire hépatique libère un métabolite (l'acroléine) très irritant pour les muqueuses qui va être éliminé par le système urinaire. Plus le métabolite stagne dans la vessie, plus la muqueuse vésicale risque d'être irritée. C'est pourquoi, en prévention de cette toxicité, une injection de diurétique (furosémide) est réalisée le jour de la séance de chimiothérapie. L'hospitalisation obligatoire peut parfois être problématique chez les patients ayant reçu du cyclophosphamide, notamment pour des chiens refusant d'uriner dans leur cage ou des

chats stressés. Par ailleurs, les séances ne doivent pas être réalisées le soir.

Il faut noter que, généralement, les animaux sont sous corticoïdes, ce qui entraîne une polyuropolydipsie bénéfique dans ce cas de figure.

La prise en charge de la cystite hémorragique comprend l'arrêt du cyclophosphamide, qui est remplacé par un autre agent alkylant (par exemple, melphalan ou chlorambucil), les corticoïdes ou AINS, des antispasmodiques et des perfusions de NaCl pour engendrer une diurèse importante. Dans les cas réfractaires, une technique d'instillation d'une solution de formol 1 % dans la vessie, laissée en place 20 minutes pour cautériser les vaisseaux sanguins vésicaux, est décrite, mais elle est compliquée et à risque. Parfois, il est également possible de retirer chirurgicalement les placards vésicaux endommagés. Il est important de réaliser un examen bactériologique des urines avant d'arrêter d'utiliser définitivement cette molécule chez un patient, afin d'exclure une infection urinaire mimant une cystite stérile. Enfin, dans de très rares cas, le cyclophosphamide peut engendrer une fibrose vésicale irréversible, une pyélonéphrite stérile, voire un carcinome à cellules transitionnelles de la vessie.

Toxicité cardiaque : doxorubicine

La doxorubicine possède une toxicité cardiaque cumulative non réversible chez le chien qui impose de ne pas dépasser 6 séances de chimiothérapie au cours de la vie du chien, surtout chez les races à risque (boxer, dobermann). Elle engendre une cardiomyopathie dilatée par altération progressive de la contractilité du myocarde.

Pour prévenir la cardiotoxicité de cette molécule, la fonction cardiaque est contrôlée avant la 1^{re} et la 4^e séance de chimiothérapie. La technique la plus couramment utilisée est l'échocardiographie. Le cardiologue vérifie que la fraction de raccourcissement ventriculaire est dans les valeurs usuelles (entre 28 et 50 % suivant les races) [12] et ne diminue pas significativement entre les 2 examens. Par ailleurs, le suivi du volume d'éjection systolique gauche et de la fonction diastolique permet une meilleure sensibilité de diagnostic précoce [13].

L'électrocardiogramme est une méthode de monitoring plus facile d'accès, mais montre une sensibilité plus faible pour détecter le développement de maladies cardiaques. La doxorubicine induit des arythmies (ventriculaires et supra-ventriculaires, des blocs atrioventriculaires), des modifications de l'amplitude de l'onde R et de la durée des complexes QRS. Lorsque l'on observe de légères modifications de l'ECC, les lésions cardiaques sont déjà très importantes [14]. Il est donc probablement intéressant d'associer à la fois le suivi de la fréquence cardiaque et de l'ECC [15]. Par ailleurs, la doxorubicine est administrée par voie i.v. lente pour limiter ces troubles du rythme cardiaque.

Le dexrazoxane exerce un effet cardioprotecteur non clairement élucidé et peut être utilisé 10 minutes avant le début de la chimiothérapie.

En cas de toxicité avérée avec insuffisance cardiaque congestive, un traitement médical à base de diurétique, d'IECA et de digoxine peut être instauré, et la doxorubicine est remplacée par la mitoxantrone (voire l'épirubicine), au spectre d'action équivalent bien que moins documenté dans la littérature [16].

Toxicité neurologique : vincristine-vinblastine, 5-fluorouracile, cisplatine

La vincristine peut causer des neuropathies périphériques par inhibition de la polymérisation de la tubuline, donc immobilisation des neuro-médiateurs le long des axones neuronaux. Ces neuropathies sont rares et le plus souvent réversibles à l'arrêt de la chimiothérapie. La vincristine peut causer, chez le chat par exemple, de la constipation et une plantigradie. Cet effet indésirable, fréquent chez l'humain, est probablement sous-estimé chez les carnivores domestiques.

Le 5-fluorouracile est interdit chez le chat en raison de cette forte toxicité neurologique. Chez le chien, il peut engendrer une hyperexcitation, de l'ataxie, des hallucinations, des tremblements, des crises convulsives dans les 8 à 36 heures suivant son administration. En cas d'apparition de ces signes, l'animal doit être hospitalisé et placé sous neuroleptiques (phénobarbital, diazépam). Le pronostic est alors mauvais et le risque de décès élevé. Le caractère aléatoire de

ces troubles neurologiques fait qu'actuellement cette molécule n'est quasiment plus utilisée.

Le cisplatine entraînerait une baisse de l'audition.

Aucun traitement préventif n'existe.

Toxicité hépatique : lomustine

La toxicité hépatique de la lomustine est cumulative et touche principalement les chiens. Une augmentation des paramètres biochimiques hépatiques lésionnels est visible dans 50 à 80 % des cas. Cependant, une insuffisance hépatique n'est déclarée que dans 3 à 6 % des cas.

La mise en place systématique de protecteurs hépatiques permet de diminuer l'incidence de 84 à 68 % [17]. En cas de souffrance hépatique, la lomustine ne devra plus être administrée.

Extravasation : doxorubicine, vincristine [18, 19]

La doxorubicine est injectée par voie i.v. stricte dans une veine indemne (prise de sang à la jugulaire) après avoir vérifié le cathéter. En effet, l'extravasation de doxorubicine est responsable d'une nécrose cutanée importante dans les 10 à 15 jours qui suivent l'accident (figure 5). Les molécules de doxorubicine vont se fixer à l'ADN des cellules avoisinantes, entraînant leur cytolyse. La cicatrisation est alors impossible.



Figure 5. Évolution dans le temps d'une plaie d'extravasation de doxorubicine. A. 3 semaines. B. 1,5 mois. C. 2,5 mois.

Lors d'une extravasation, il faut agir le plus rapidement possible. Il est recommandé d'aspirer le maximum de chimiothérapie par le cathéter, puis d'injecter localement de la xylocaïne et de la dexaméthasone.

Basée sur la médecine humaine, la technique du *wash out* peut être utilisée. Elle consiste à instiller puis à drainer du sérum physiologique dans les tissus sous-cutanés lésés via de petites incisions réalisées en périphérie de la zone d'extravasation.

Le cathéter est ensuite retiré et un pansement compressif avec des compresses glacées est mis en place. Du froid et une pommade à base de corticoïdes doivent être appliqués régulièrement sur la zone concernée dans les jours qui suivent l'accident.

Lorsque le dexrazoxane (chélateur de fer) est à disposition, des injections i.v. peuvent être administrées immédiatement après l'accident, puis durant les 2 jours suivants.

Le seul traitement efficace en cas de nécrose massive est un parage chirurgical afin d'éliminer toutes les cellules contaminées associée à une chirurgie réparatrice (plastie par lambeau, greffe cutanée). Il est à noter qu'il faut souvent attendre 3 à 4 semaines avant de pouvoir réaliser cet acte chirurgical car la nécrose peut progresser sur plusieurs semaines.

La vincristine peut provoquer des phlébites et des nécroses périverneuses (moins marquées qu'avec la doxorubicine). En cas d'accident, au contraire de la doxorubicine, du chaud doit être appliqué sur la zone concernée [19].

Réaction allergique : L-asparaginase, doxorubicine, bléomycine

Les signes cliniques apparaissent durant la séance de chimiothérapie ou juste après. On peut observer un érythème, de l'urticaire, un angio-œdème, un prurit, un abattement et des mouvements de tête (l'animal secoue la tête et les oreilles). Dans les cas plus graves, une hypersalivation, des vomissements et des crises hypotensives peuvent être observés. La séance de chimiothérapie doit alors être immédiatement stoppée et une injection i.v. de corticoïdes réalisée. L'animal est gardé sous surveillance pendant 24 heures.

Syndrome de lyse tumorale

Le syndrome de lyse tumorale aiguë est rare chez les animaux domestiques mais peut être mortel. Il est la conséquence d'une destruction massive d'une tumeur volumineuse très chimiosensible (index de prolifération élevé) avec libération dans le sang circulant de substances normalement intracellulaires et toxiques. Ce syndrome est donc particulièrement redouté lors des 1^{res} séances de chimiothérapie de lymphome multicentrique de haut grade ou de leucémie aiguë lymphoblastique.

Les patients les plus à risque sont les insuffisants rénaux, les animaux déshydratés et ceux recevant de la vincristine (efficacité rapide, temps de demi-vie court, souvent utilisée en 1^{re} ligne dans les polychimiothérapies du lymphome) ou de la L-asparaginase.

Dans les 24 heures suivant l'administration de la chimiothérapie, l'animal présente des signes non spécifiques : anorexie, abattement, bradycardie, vomissements, diarrhée pouvant aller jusqu'au coma, voire au décès. Le bilan sanguin met en évidence une hyperkaliémie (souvent à l'origine de la mort de l'animal), une hyperphosphorémie, une hypocalcémie, une élévation des paramètres rénaux et une acidose métabolique. L'animal doit alors être rapidement pris en charge et placé sous fluidothérapie (en évitant le lactate à cause de l'acidose métabolique) avec surveillance régulière des paramètres hydroélectrolytiques. Un diurétique hypokaliémant (furosémide) et une complémentarité de calcium peuvent être administrés.

En prévention, lors des 1^{res} chimiothérapies chez les patients atteints de lymphome ou de leucémie, il est recommandé de perfuser l'animal pendant toute la durée d'hospitalisation et éventuellement de sous-doser ou de fractionner l'administration de la L-asparaginase (2 fois 200 UI/kg à 12-24 heures d'intervalle). Il est également possible de réaliser une injection i.v. de corticoïdes avant la séance.

Cas particulier des chiens avec MDR1 [20]

La mutation du gène MDR1 (*multidrug resistance*) chez certaines races de chiens occasionne un déficit en glycoprotéine P, qu'il soit homozygote

muté ou hétérozygote. Cette protéine assure le transport de nombreuses molécules dans l'organisme, dont celles de la chimiothérapie. Un déficit de cette protéine engendre un dysmétabolisme des molécules administrées. Les signes les plus fréquemment rencontrés apparaissent dans les 48 heures suivant l'administration et sont le plus souvent neurologiques (ataxie, parésie ou paralysie, tremblements), digestifs (hypersalivation, vomissements, anorexie) et oculaires (mydriase, amaurose).

Les races les plus concernées sont le berger australien, le border collie, le colley, le berger allemand, le Shetland, le whippet, le bobtail et le berger blanc suisse (tableau IV). Il est donc important de réaliser un dépistage de cette mutation avant de mettre en place un protocole de chimiothérapie sur les races concernées. Si l'animal est porteur de la mutation, il est possible d'écarter complètement du protocole les agents anticancéreux les plus toxiques : la vincristine, la vinblastine et la doxorubicine, ou d'appliquer une diminution initiale de dose de 30 %.

Il faut noter, lors d'effets indésirables inhabituels dans une race "non à risque", la possibilité de rechercher malgré tout cette mutation dans un but explicatif.

Tableau IV. Races de chiens concernées par la mutation MDR1.

Race	Fréquence approximative (%)
Berger allemand	10
Berger anglais	15
Berger australien	50
Berger Shetland	15
Bobtail	5
Border collie	< 5
Chien croisé	5
Chinook	25
Colley	70
Lévrier de soie	30
McNab	30
Whippet	50

Évaluation des effets indésirables et de la qualité de vie sous chimiothérapie

Grille d'évaluation de la toxicité selon le VCOG-CTCAE [21]

Une classification de la toxicité chimio-induite a été publiée et remise à jour en 2011 afin de standardiser la définition et la gradation des effets indésirables. Ce consensus, établi par le VCOG (*Veterinary Cooperative Oncology Group*), permet d'obtenir des données standardisées rendant possible la comparaison de la toxicité des différents protocoles de chimiothérapie. La grille d'évaluation se base sur la fréquence d'apparition, les effets indésirables et leur sévérité (tableaux V A. et V B).

Grille d'évaluation du bien-être animal sous chimiothérapie [22]

L'évaluation de la tolérance de la chimiothérapie est un point fondamental pour le propriétaire, et la pratique en oncologie vétérinaire vise à minimiser le plus possible les effets indésirables. Par exemple, pour s'assurer du bien-être animal, le Dr Alice Villalobos,

ancienne présidente de l'Association américaine des vétérinaires pour le lien entre l'Homme et l'animal (*American Association of Human-Animal Bond Veterinarians*), a publié un système de notation de la qualité de vie, appelé "échelle HHHHHMM": *Hurt, Hunger, Hydration, Hygiene, Happiness, Mobility, and More Good Days than Bad* (traduit par douleur, faim, soif, niveau d'hygiène, niveau de joie, degré de mobilité, et "plus de bons jours que de mauvais jours"). Si le score final est supérieur à 35, la qualité de vie de l'animal semble acceptable pour continuer la chimiothérapie et les soins palliatifs (cf. l'article *Comment évoquer simplement la chimiothérapie en clientèle ?*, p. 16).

Conclusion

Les effets indésirables chimio-induits sont nombreux et fréquents, cependant, ils ne doivent pas être un frein pour les propriétaires. En adaptant les rythmes d'administration et les posologies, en maîtrisant les molécules, leurs effets indésirables et les traitements préventifs adéquats, les animaux traités ont une qualité de vie identique, voire supérieure sous chimiothérapie [23]. L'évaluation de l'efficacité de la

Tableau V. A. Principe général de l'évaluation de la toxicité selon le VCOG-CTCAE.

Grade	1	2	3	4	5
Effet indésirable	Léger	Modéré	Sévère	Menace vitale	Fatal

Tableau V. B. Exemples de gradation des toxicités hématologiques et digestives selon le VCOG-CTCAE.

Grade	1	2	3	4	5
Neutropénie (cellules/ μ L)	1500-3 000	1000-1499	500-999	< 499	Fatal
Thrombopénie (cellules/ μ L)	100 000-200 000	50 000-99 000	25 000-49 000	< 25 000	Fatal
Anémie (g/dL)	10-12	8-10	6,5-8,0	< 6,5	Fatal
Anorexie	Stimulation nécessaire pour maintenir l'appétit	Prise alimentaire diminuée depuis 3 jours, pas de perte de poids	Évolution depuis plus de 3 jours, perte de poids > 10 %	Évolution depuis plus de 5 jours, nutrition parentérale indiquée	Fatal
Diarrhée	Augmentation de 2 selles/j ou diminution de la consistance	Augmentation de 3 à 6 selles/j, pas de baisse de l'état général	Augmentation de plus de 6 selles/j, baisse de l'état général	Menace vitale (choc hémodynamique)	Fatal
Vomissements	Jusqu'à 3 en 24 heures	3 à 10 épisodes en 24 heures ou jusqu'à 5 épisodes/j pendant 48 heures	Multiépisodes pendant plus de 48 heures, nutrition parentérale indiquée	Menace vitale (choc hémodynamique)	Fatal

chimiothérapie est, par ailleurs, un point fondamental car l'oncologue doit être capable d'adapter son protocole en cas d'inefficacité, qu'il existe ou non des effets indésirables, car le risque encouru de les rencontrer est significatif et l'administration doit donc être justifiée afin d'éviter d'entrer dans le cercle vicieux de l'acharnement thérapeutique. De ce point de vue, la réalisation d'une imagerie lésionnelle reproductible préalable à la chimiothérapie (scanner, échographie en particulier) est importante. Un propriétaire acceptera plus facilement les éventuels désagréments liés à la chimiothérapie en cas de réponse complète objectivée d'un patient sous polychimiothérapie de lymphome, par exemple. ●

Aurélia Klajer et Justine Taillandier déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

POINTS CLÉS

- Les effets indésirables les plus fréquents sont les toxicités hématologique et digestive.
- La plupart des effets indésirables sont légers et réversibles à l'arrêt de la chimiothérapie.
- La maîtrise des molécules et de leurs effets indésirables permet d'anticiper les problèmes.
- Les traitements préventifs ne doivent pas être négligés et systématisés.
- Le propriétaire doit être averti des effets à surveiller pour agir au plus vite en minimisant l'atteinte de la qualité de vie du patient.

Références bibliographiques

1. Doliger S. *Vade-mecum de cancérologie vétérinaire*. Paris : Med'Com, 2005.
2. Thamm DH, Vail DM. Aftershocks of cancer chemotherapy: managing adverse effects. *J Am Anim Hosp Assoc* 2007;43(1):1-7.
3. Withrow S, Vail DM. *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. Philadelphia : Elsevier Health Sciences, 2020.
4. Lanore D, Delprat C. *Chimiothérapie anticancéreuse*. Paris : Masson-AFVAC, 2002.
5. Britton BM et al. Evaluation of factors associated with prolonged hospital stay and outcome of febrile neutropenic patients receiving chemotherapy: 70 cases (1997-2010). *Vet Comp Oncol* 2014;12(4):266-76.
6. Fournier Q et al. Impact of pretreatment neutrophil count on chemotherapy administration and toxicity in dogs with lymphoma treated with CHOP chemotherapy. *J Vet Intern Med* 2018;32:384-93.
7. Vail DM. Supporting the veterinary cancer patient on chemotherapy: neutropenia and gastrointestinal toxicity. *Top Companion Anim Med* 2009;24:122-9.
8. Keravel O. Le jeûne réduit l'incidence des effets indésirables associés à la vincristine chez le chien. *Médecine & Chirurgie Animales* 2022;3-4:8.
9. Chatelut E. Pharmacologie des dérivés du platine : différences entre les trois composés et les facteurs de variabilité entre patients. *Bull Cancer* 2011;98(11):1253-61.
10. Heading KL et al. CCNU (lomustine) toxicity in dogs: a retrospective study (2002-07). *Aust Vet J* 2011;89(4):109-16.
11. Charney SC et al. Risk factors for sterile hemorrhagic cystitis in dogs with lymphoma receiving cyclophosphamide with or without concurrent administration of furosemide: 216 cases (1990-1996). *J Am Vet Med Assoc* 2003;222(10):1388-93.
12. Lotrionte M et al. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. *Am J Cardiol* 2013;112(12):1980-4.
13. Tater G et al. Assessment of cardiac troponin I (cTnI) and tissue velocity imaging (TVI) in 14 dogs with malignant lymphoma undergoing chemotherapy treatment with doxorubicin. *Vet Comp Oncol* 2017;15(1):55-64.
14. Hanai K et al. Evaluation of cardiac function by echocardiography in dogs treated with doxorubicin. *J Toxicol Sci* 1996;21(1):1-10.
15. Ratterree W et al. Value of echocardiography and electrocardiography as screening tools prior to doxorubicin administration. *J Am Anim Hosp Assoc* 2012;48(2):89-96.
16. Wang SL et al. Comparison of efficacy and toxicity of doxorubicin and mitoxantrone in combination chemotherapy for canine lymphoma. *Can Vet J* 2016;57(3):271-6.
17. Skorupski KA et al. Prospective randomized clinical trial assessing the efficacy of denamarin for prevention of CCNU-induced hepatopathy in tumor-bearing dogs. *J Vet Intern Med* 2011;25(4):838-45.
18. Venable RO et al. Dexrazoxane treatment of doxorubicin extravasation injury in four dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2012;240(3):304-7.
19. Villalobos A. Dealing with chemotherapy extravasations: a new technique. *J Am Anim Hosp Assoc* 2006;42(4):321-5.
20. Mealey KL. Therapeutic implications of the MDR-1 gene. *J Vet Pharmacol Ther* 2004;27(5):257-64.
21. Veterinary Cooperative Oncology Group – Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE). *Following chemotherapy or biological anti-neoplastic therapy in dogs and cats v1.0*. *Vet Comp Oncol* 2004;2(4):195-213.
22. Villalobos A. Quality of life scale helps make final call, VPN, 09/2004, for canine and feline geriatric oncology honoring the human-animal bond. Blackwell Publishing, Table 10.1, released 2006. <https://agentlegoodbye.com/wp-content/uploads/2019/10/QOL-scale-Alice-Villalobos.pdf>
23. Tzannes S and al. Owners' perception of their cats' quality of life during COP chemotherapy for lymphoma. *J Feline Med Surg* 2008;10(1):73-81.

Cadre réglementaire français d'utilisation de la chimiothérapie

Regulation of veterinary cancer chemotherapy in France

Gabriel Chamel

Centre hospitalier vétérinaire AniCura Armonia, Villefontaine.

MOTS-CLÉS

Chimiothérapie
Sécurité
Législation
Agent cytotoxique
Système de transfert clos

Keywords

Chemotherapy
Safety
Regulation
Cytotoxic agent
Close transfer system



Référence de l'article :
Méd Chir Anim – Anim Cie
2024;14:40-7.

RÉSUMÉ

En France, l'utilisation d'agents de chimiothérapie cytotoxique est encadrée par l'arrêté du 18 juin 2009. À la suite d'une période d'interdiction d'utilisation des anticancéreux, cet arrêté a permis aux vétérinaires de retrouver un accès à ces molécules sous réserve de respecter des règles visant à protéger le personnel vétérinaire, l'entourage de l'animal et l'environnement de l'exposition, directe ou indirecte, aux agents cytotoxiques ou à leurs résidus.

SUMMARY

In France, the use of cytotoxic chemotherapy is covered by law. The regulation has been established after a period of time during which the access to antineoplastic agents was completely prohibited to veterinarians. The regulation of June the 18th 2009 enable the veterinary profession to regain the possibility to use those molecules under conditions that aim to protect the veterinary professionals, the animal surrounding and the environment to the direct or indirect exposure to cytotoxic agents.

Les agents de chimiothérapie ne sont pas des médicaments "comme les autres". Du fait de leurs cibles et de leurs mécanismes d'action, ces molécules possèdent toutes une activité mutagène, carcinogène et tératogène. À ce titre, les agents de chimiothérapie cytotoxique utilisés pour les chimiothérapies anticancéreuses présentent un risque pour la santé du manipulateur. De plus, les agents de chimiothérapie et leurs métabolites (dont certains conservent une activité biologique) peuvent être retrouvés dans les excréta (selles, urines, salive, sébum, notamment) et constituer ainsi une source d'exposition et de danger pour l'entourage, au sens large, de l'animal. Aussi leur accès et leur mode d'utilisation sont réglementés en France par l'arrêté du 18 juin 2009 [1]. Cet article a pour objectif de résumer les éléments principaux de la législation toujours en vigueur.

Préambule : contexte de mise en œuvre et esprit de la réglementation

Pour mieux comprendre la réglementation actuelle et l'origine de ses limites, il est nécessaire d'avoir à l'esprit le contexte qui l'a fait naître. En 2004, après avoir pris conscience du degré d'exposition des vétérinaires aux anticancéreux, leur accès a été purement et simplement interdit à la profession par les autorités. Pendant plusieurs années, il n'était donc plus possible de traiter les animaux par chimiothérapie. Afin de pouvoir retrouver un accès aux molécules anticancéreuses, un cadre réglementaire était donc nécessaire. C'est dans un contexte d'urgence relative pour la profession qu'est née la législation toujours d'actualité.

L'élaboration de la loi a été guidée par le souhait de trouver un point d'équilibre entre le rôle du vétérinaire dans la santé individuelle de l'animal et sa responsabilité en matière de santé publique. L'objectif était de mettre en place un certain niveau de contraintes permettant de redonner les moyens aux vétérinaires de traiter les cancers les plus courants rencontrés chez l'animal sans risquer une exposition débridée du personnel, de l'entourage de l'animal et de l'environnement à des molécules dangereuses. La tâche s'est révélée d'autant plus ardue que les données scientifiques permettant d'évaluer le risque avec objectivité manquaient (et manquent toujours). La réglementation a donc été élaborée en appliquant, dans une certaine mesure, le principe de précaution. Avec plus de 10 ans de recul, il apparaît que certaines mesures semblent manquer de cohérence, de pragmatisme ou ne semblent plus en adéquation avec l'évolution de la profession vétérinaire et le développement de la spécialisation. Néanmoins, le présent texte a pour objet de décrire les aspects réglementaires actuellement en vigueur afin de permettre au lecteur de pouvoir pratiquer la chimiothérapie dans le respect de la loi, il n'a pas pour objectif d'en dresser une présentation critique.

Où réaliser une chimiothérapie ?

Dans quelle structure réaliser une chimiothérapie ?

Les établissements de soins vétérinaires (tels que définis dans l'arrêté du 13 mars 2015) autorisés à réaliser des chimiothérapies sont les cliniques vétérinaires, les centres hospitaliers vétérinaires et les écoles vétérinaires. Les cabinets vétérinaires ne sont pas autorisés à réaliser ce type de traitements, car ils ne disposent pas de locaux d'hospitalisation. De même, les centres de vétérinaires spécialistes ne sont, en principe, pas autorisés à réaliser des chimiothérapies.

Une salle d'administration et une salle de préparation sont-elles nécessaires ?

Non, une salle de préparation et une salle d'administration des agents de chimiothérapie ne sont pas obligatoires. N'importe quelle pièce

de la structure peut être utilisée pour réaliser la préparation et l'administration d'un agent de chimiothérapie.

Cependant, cette pièce doit être dédiée à l'activité de chimiothérapie au moment de la préparation et de l'administration. Il est préférable que la pièce soit isolée et sa ventilation coupée au cours de la procédure (l'objectif est d'éviter la dissémination d'aérosols à l'extérieur). Le local doit être facile à décontaminer, donc comporter des murs et des sols lisses, des meubles déplaçables ou qui peuvent être facilement nettoyés et décontaminés.

La salle doit être clairement identifiée à l'aide d'une signalétique comprise par l'ensemble du personnel de la clinique.

Qui peut réaliser une chimiothérapie ?

Quel vétérinaire ?

N'importe quel vétérinaire autorisé à pratiquer la médecine et la chirurgie vétérinaires en France a le droit de réaliser des chimiothérapies. Aucune formation ou certification préalable n'est requise. Le vétérinaire doit cependant déclarer son activité de chimiothérapie auprès du conseil régional de l'Ordre dont il dépend et s'engager à respecter les bonnes pratiques d'utilisation des anticancéreux. Il s'engage en outre à évaluer le risque associé à la mise en place d'un traitement cytotoxique en fonction du contexte familial de chaque propriétaire. Il a l'obligation d'informer les propriétaires des dispositions relatives à la mise en place du traitement (notamment l'obligation d'hospitalisation et les mesures de protection à appliquer pendant la période de surveillance accrue) et doit recueillir leur consentement éclairé. L'activité de chimiothérapie ne peut débuter que lorsque l'Ordre des vétérinaires a accusé réception de la déclaration d'engagement.

Au sein de chaque structure utilisant des agents anticancéreux cytotoxiques, un des vétérinaires doit être le référent auprès de l'Ordre sur ce sujet. Il est responsable de la mise en place et de l'application du système d'assurance qualité concernant la manipulation des molécules cytotoxiques (système de traçabilité, formation du

personnel, etc.). La rédaction de procédures écrites est nécessaire afin de pouvoir justifier du système d'assurance qualité. Dans un cadre réglementaire plus large, il est important de souligner que l'exposition aux agents cytotoxiques doit figurer sur le document unique d'évaluation des risques professionnels et le médecin du travail chargé du suivi des salariés exposés doit bien évidemment être informé afin de planifier un suivi individuel renforcé.

Qui peut préparer l'agent de chimiothérapie avant son administration ?

La préparation correspond à la phase de reconstitution de l'agent de chimiothérapie et de conditionnement dans la seringue ou la poche de perfusion qui va être utilisée pour l'administration. Cette phase est intégralement réalisée par le vétérinaire en charge et ne peut être déléguée.

Qui peut administrer l'agent de chimiothérapie ?

Par défaut, l'agent de chimiothérapie est administré par le vétérinaire. La présence d'un ASV est autorisée pour réaliser la contention de l'animal, sous réserve, bien sûr, du port d'un équipement de protection individuelle (EPI) et d'une

formation préalable (sous la responsabilité du vétérinaire référent de la structure pour la chimiothérapie). Pour les perfusions de longue durée, la surveillance peut être déléguée à un ASV (équipé d'un EPI), mais les étapes de branchement et de débranchement sont systématiquement réalisées par un vétérinaire.

Bien évidemment, l'assistance par une personne enceinte, mineure ou immunodéprimée est interdite.

Quel matériel est nécessaire pour réaliser une chimiothérapie ?

Hotte à flux laminaire

L'usage d'une hotte à flux laminaire n'est pas obligatoire. Elle est toutefois recommandée pour les phases de préparation lorsque l'activité de chimiothérapie est importante (il convient de noter qu'aucun seuil légal n'est fixé) afin de limiter au mieux l'exposition du manipulateur (figure 1).

La hotte doit faire l'objet d'un contrôle qualité avant sa 1^{re} utilisation et d'une maintenance annuelle.

Système de transfert clos

L'utilisation d'un système de transfert clos est incontournable. Il s'agit d'un dispositif visant à limiter les fuites d'agents anticancéreux au cours des phases de préparation et d'administration des anticancéreux. Il existe plusieurs systèmes disponibles sur le marché avec des caractéristiques diverses et des capacités différentes pour limiter l'aérosolisation des molécules de chimiothérapie. Afin de garantir la sécurité du système, ils doivent être utilisés à l'aide de seringues verrouillables (Luer-lock®, figure 1).

En l'absence de hotte à flux laminaire, les phases de préparation et d'administration sont réalisées au-dessus d'une alèse jetable. En effet, il est important de noter que c'est lors de la préparation (en particulier lorsqu'une reconstitution est nécessaire) et des phases de branchement et de débranchement que le risque d'exposition est maximal (principalement par inhalation ou par contact).



Figure 1. Éléments d'un système de transfert clos pour l'administration en bolus intraveineux (par exemple, administration de vincristine).

Équipement de protection individuelle

Le port d'un EPI est obligatoire pour le vétérinaire réalisant la préparation et l'administration de l'anticancéreux, pour l'assistant réalisant la contention de l'animal durant la séance et pour le personnel effectuant des soins sur l'animal traité au cours de l'hospitalisation.

L'EPI du vétérinaire réalisant la préparation et l'administration de l'anticancéreux se compose (figure 2) :

- d'une blouse à usage unique avec fermeture dans le dos, à manches longues, fermées aux poignets ;
- d'un masque à usage unique FFP2 correctement ajusté ;
- d'une coiffe à usage unique ;
- d'une paire de gants stériles en latex ou en vinyle, non talqués avec des manchettes pouvant se rabattre sur la blouse. L'utilisation d'une double paire de gants est conseillée mais non obligatoire ;



Figure 2. Équipement de protection individuelle pour le préparateur/administrateur d'un agent de chimiothérapie.

- de lunettes de protection permettant de protéger les yeux contre les projections directes et latérales.

Les gants doivent être changés après chaque préparation. À la fin de l'ensemble des séances réalisées sur une journée, la blouse, le masque et la coiffe doivent être jetés dans la poubelle à cytotoxiques. Les lunettes peuvent être décontaminées et conservées.

L'EPI de la personne réalisant la contention de l'animal traité et les soins en hospitalisation comporte :

- une blouse à usage unique ;
- une paire de gants non stériles.

Bien que cela ne soit pas une obligation légale, le port de lunettes de protection, d'un masque de protection et d'une coiffe lors de la contention de l'animal au cours de la séance de chimiothérapie est conseillé.

Le personnel réalisant le nettoyage et la décontamination des locaux doit porter à minima :

- une blouse à usage unique ;
- une double paire de gants non stériles.

Quelles sont les modalités d'hospitalisation de l'animal traité ?

Quelle durée d'hospitalisation ?

Afin de limiter l'exposition des propriétaires, de l'entourage de l'animal et de l'environnement, une hospitalisation réglementaire est obligatoire en France. Sa durée est de 24 heures minimum, mais doit être adaptée en fonction de la pharmacocinétique de la molécule utilisée. L'idée est de permettre la sortie d'hospitalisation lorsque l'animal traité n'excrète plus qu'une quantité de cytotoxique(s) jugée sans danger. Toutefois, la pharmacocinétique de nombreux agents de chimiothérapie est inconnue ou mal connue pour les animaux domestiques. De surcroît, le seuil de dangerosité de chaque molécule n'est pas décrit. Par conséquent, une durée standard de 24 heures après l'administration est appliquée. En pratique, cette durée d'hospitalisation n'est accrue qu'en cas de nécessité médicale.

Où hospitaliser l'animal traité ?

Un local d'hospitalisation spécifiquement dédié aux animaux traités par chimiothérapie n'est pas obligatoire. La réglementation impose que l'animal traité soit hospitalisé dans une cage adaptée à sa taille, facile à nettoyer et à décontaminer (sans anfractuosités), permettant la prise en charge des excréta (par exemple, cage à métabolisme) et, idéalement, à l'écart des autres animaux. Pour une gestion optimale des excréta, l'animal ne doit pas être sorti de sa cage pendant les 24 heures d'hospitalisation. La cage doit être identifiée à l'aide d'une signalétique claire, spécifiant notamment le port d'un EPI pour manipuler l'animal. Il convient de noter que l'ensemble des éléments au contact de l'animal pendant son hospitalisation sont considérés comme contaminés et doivent donc être éliminés ou décontaminés à l'eau de Javel (cf. "Décontamination de la salle de préparation/administration et du local d'hospitalisation"). Il n'est donc pas judicieux d'utiliser des laines, colliers et harnais en tissu ou d'enrichir la cage de l'animal avec des affaires (vêtements, peluches, jouets) données par le propriétaire.

Période de surveillance accrue

Bien que nos connaissances concernant la pharmacocinétique des agents de chimiothérapie chez les animaux de compagnie soient restreintes, il est clair que pour, la plupart d'entre eux, l'excrétion est encore présente après les premières 24 heures. Les propriétaires ont donc pour consigne de limiter leur propre exposition, l'exposition de l'entourage du chien et de l'en-

vironnement. Ils se sont d'ailleurs engagés à respecter les mesures décrites ci-dessous lors de la signature du formulaire de consentement.

Les propriétaires doivent récolter les selles émises par leur animal à l'aide de gants en latex et les évacuer dans une poubelle (dans un sac hermétiquement fermé) ou dans les toilettes. Pour les urines émises dans les lieux publics, les propriétaires ont pour consigne de diluer la flaque d'urine avec de l'eau, idéalement javellisée (dilution à 5 %). En ce qui concerne les souillures survenant au domicile (par exemple, vomissements), le contenu matériel doit être éliminé à l'aide de papier absorbant jeté dans un emballage hermétique avant élimination (en pratique, cet emballage peut être un sac poubelle qui peut ensuite être transmis à la clinique vétérinaire pour élimination), puis la surface souillée doit être décontaminée à l'eau de Javel.

Ces mesures doivent être mises en place pendant une période appelée durée de surveillance accrue, variable en fonction des agents de chimiothérapie utilisés (tableau).

Décontamination de la salle de préparation/administration et du local d'hospitalisation

Tout d'abord, il est important de rappeler que le port d'un EPI est obligatoire avant d'entamer les étapes de nettoyage et de décontamination (cf. "Équipement de protection individuelle", p. 43). Ensuite, du matériel jetable doit être utilisé pour la phase de nettoyage : utiliser du papier absorbant pour recueillir les liquides et du papier absorbant humidifié pour récolter les petits déchets solides. Le papier absorbant est alors considéré comme un déchet cytotoxique et jeté dans la poubelle prévue à cet effet. Ne pas utiliser d'aspirateur, de balai ou de jet d'eau qui risqueraient de mettre en suspension dans l'air les résidus cytotoxiques. Une fois les surfaces nettoyées, utiliser de l'eau de Javel diluée à 5 % pour décontaminer les locaux.

Que faire en cas de bris de flacon ?

Les démarches à réaliser en cas de bris de flacon doivent faire l'objet d'une procédure écrite, rédigée par le vétérinaire référent de la structure pour la chimiothérapie. La 1^{re} chose à faire est de

Tableau. Durée de surveillance accrue par un agent de chimiothérapie dont l'utilisation est autorisée en France.

Agent de chimiothérapie	Durée de surveillance accrue
Carboplatine	4 jours
Chlorambucil	1 jour
Cisplatine	7 jours
Cyclophosphamide	3 jours
Cytarabine	2 jours
Doxorubicine	6 jours
Mitoxantrone	7 jours
Lomustine	2 jours
Vincristine	2 jours
Vinblastine	2 jours

se protéger en revêtant un EPI complet (blouse à manches longues, 2 paires de gants, masque, coiffe, lunettes de protection). En cas de contamination de l'air ambiant, il faut condamner la salle contaminée et couper la ventilation pendant plusieurs heures, le temps que l'aérosol retombe sur le sol. Pour les surfaces contaminées, il faut limiter l'expansion de la flaque en utilisant du papier absorbant. Il convient ensuite de ramasser les débris de verre à l'aide d'une pelle en plastique, facile à décontaminer, et de les jeter dans une poubelle pour déchets cytotoxiques, puis de récolter l'agent contaminant à l'aide de papier absorbant ou de papier absorbant humidifié (dans le cas des poudres). La surface doit ensuite être rincée à l'eau puis décontaminée avec de l'eau de Javel diluée à 5 %. Trois cycles de rinçage/décontamination doivent être ainsi réalisés.

Quelles sont les mesures de traçabilité à adopter ?

Quels sont les objets du suivi ?

Le trajet des médicaments anticancéreux et des animaux traités doit pouvoir être tracé de manière précise et les informations doivent pouvoir être retrouvées facilement.

Suivi des animaux traités par chimiothérapie

Le dossier médical de l'animal traité par chimiothérapie doit être complet et permettre de savoir le nombre de séances reçues par l'animal, à quelles dates, avec quels agents et quelles étaient les références (numéros des lots) des médicaments utilisés. De même, les incidents survenus en cours d'hospitalisation (par exemple, vomissements) qui pourraient potentiellement avoir engendré une contamination de l'espace de travail ou du local d'hospitalisation doivent être documentés.

Pour conserver une trace des références des médicaments utilisés, une fiche individuelle de suivi de chimiothérapie est très utile. Toutefois, les informations peuvent être retrouvées lorsque le dossier médical de l'animal est renseigné de manière complète, en croisant les dates de traitement avec les fiches de préparation de chimiothérapie. Ces fiches de préparation

décrivent de manière complète le calcul de la dose d'anticancéreux à administrer lors de la séance. Il s'agit d'un document obligatoire.

Traçabilité des médicaments anticancéreux

Il s'agit de la partie la plus importante de l'obligation de traçabilité. Doivent être retrouvées facilement les entrées d'agents de chimiothérapie dans la clinique, les sorties des médicaments utilisés et l'élimination des déchets cytotoxiques.

Contrôle des entrées

Les bons de commande et les ordonnances professionnelles (sécurisées) nécessaires à la commande des agents de chimiothérapie doivent être conservés.

En France, l'accès aux agents de chimiothérapie est limité : les vétérinaires ne peuvent commander que les agents disponibles en officine (appartenant à la liste I ne relevant pas d'une prescription restreinte : vinblastine, cyclophosphamide) ou les agents relevant d'une prescription restreinte, mais dont l'utilisation est autorisée aux vétérinaires (vincristine, carboplatine, cisplatine, doxorubicine, mitoxantrone, méthotrexate, lomustine, cytarabine). La liste de ces médicaments est fixée par l'arrêté du 16 juin 2011 détaillant les molécules ainsi que les présentations accessibles aux vétérinaires. Il est en général nécessaire de s'adresser directement au laboratoire fabricant pour se procurer ces médicaments. Lors de la 1^{re} commande, il est demandé de fournir l'accusé de réception de la déclaration au conseil régional de l'Ordre.

Suivi des utilisations

Pour chaque séance de chimiothérapie, une fiche de préparation individuelle est rédigée. Cela constitue une 1^{re} forme de traçabilité mais qui peut être considérée comme imprécise (car plusieurs flacons peuvent avoir un même numéro de lot). La réalisation d'une fiche de suivi d'utilisation par flacon d'anticancéreux est l'outil de suivi le plus efficace. Un même flacon peut être utilisé pour plusieurs animaux. En effet, les systèmes de transfert clos sont conçus pour garantir la stérilité de la préparation pendant une certaine durée (variable en fonction du fabricant). Ainsi, il est nécessaire de consigner la date d'ouverture du flacon afin de pouvoir garantir la

sécurité des animaux traités avec un flacon déjà ouvert. De même, les agents de chimiothérapie n'ont pas tous la même stabilité dans le temps. Par conséquent, afin de garantir l'efficacité du traitement, il est important de prendre en considération le temps de conservation [1]. Comme pour les registres d'utilisation des morphiniques, on note le volume prélevé, l'animal destinataire et la date d'utilisation. Cette fiche permet également de dater l'élimination du flacon et le volume résiduel au moment de l'élimination. Cette modalité peut toutefois être délicate à mettre en place lorsque le volume de chimiothérapie est important.

Suivi de l'élimination des cytotoxiques

Les déchets cytotoxiques ne sont pas considérés comme des déchets biologiques courants et doivent donc faire l'objet d'une élimination au sein d'un circuit particulier. Sont considérés comme déchets cytotoxiques tous les éléments contaminés ou potentiellement contaminés par un agent de chimiothérapie : cela inclut les fonds de flacons, les systèmes de transfert clos utilisés pour la préparation et l'administration, le cathéter d'administration, les EPI, les alèses utilisées lors de l'administration et l'hospitalisation, le papier absorbant employé pour nettoyer la cage, etc.

Ces déchets sont regroupés dans une poubelle séparée (de couleur noire ou bleue le plus souvent) et éliminés par une société autorisée à traiter les déchets cytotoxiques. Les bons d'enlèvement des poubelles de cytotoxiques doivent être conservés afin d'attester de l'élimination des déchets générés par le centre.

La chimiothérapie métronomique et les inhibiteurs de tyrosine kinase font-ils l'objet d'une législation particulière ?

Inhibiteurs de tyrosine kinase

Deux inhibiteurs de tyrosine kinase sont disponibles en médecine vétérinaire, le masitinib et le tocéranib, qui ne sont pas considérés comme des agents cytotoxiques au regard de la loi. Ils ne sont pas concernés par la présente réglementation.

Chimiothérapie métronomique

Les agents utilisés dans le cadre de la chimiothérapie métronomique (cyclophosphamide, chlorambucil essentiellement) sont des cytotoxiques. Bien qu'il existe une contradiction entre le principe même de la chimiothérapie métronomique et l'hospitalisation obligatoire, il semble que la pratique de cette forme de chimiothérapie soit permise sans recourir à une hospitalisation. Les propriétaires doivent être informés du risque associé à l'exposition directe à ces médicaments et doivent recevoir des consignes quant à l'administration et au stockage des médicaments. Comme pour la chimiothérapie conventionnelle, les contacts entre l'animal traité et les personnes à risque sont prohibés, les excréta doivent être traités de la même manière qu'après un traitement en hospitalisation. Toutefois, comme le traitement est administré en continu, ces mesures doivent être maintenues pendant toute la durée de la chimiothérapie métronomique.

Conclusion

La réglementation actuelle est le reflet d'une époque et des connaissances scientifiques de cette période. Si elle a permis aux vétérinaires de retrouver l'accès à la chimiothérapie, elle ne doit pas les priver de s'interroger sur certains aspects de cette législation pour les remettre en question et les faire évoluer en se fondant sur l'expérience acquise et sur l'évolution des connaissances scientifiques publiées au cours des 15 années qui nous séparent de son instauration.

Trois problématiques semblent importantes à adresser :

- en premier lieu, celle de la formation. Comme décrit précédemment (cf. "Quel vétérinaire ?", p. 41), aucune formation spécifique n'est nécessaire pour réaliser des chimiothérapies en médecine vétérinaire. Or, ces médicaments présentent des spécificités importantes qu'il est important de connaître et de maîtriser afin de pouvoir garantir d'abord la sécurité des animaux malades, sans négliger celle de leur entourage ainsi que celle du personnel vétérinaire qui administre les traitements ;
- dans un 2^e temps, l'accès aux agents de chimiothérapie. Comme vu plus haut (cf. "Contrôle des entrées", p. 45), les vétérinaires n'ont accès qu'à

un nombre très restreint d'agents anticancéreux. Cette restriction est problématique, car elle ne permet pas aux vétérinaires français de proposer des soins optimaux, au regard des données acquises de la science. De ce fait, ils sont dans l'impossibilité d'assurer leur obligation déontologique de moyens. D'une part, la sélection des molécules de la liste positive pose des questions. L'exposition à ces molécules ne paraît, a priori, pas moins dangereuse que celle aux agents de chimiothérapie n'en faisant pas partie. D'autre part, il semble peu probable que le volume d'activité vétérinaire en chimiothérapie puisse mettre en danger les stocks destinés à l'activité hospitalière (les multiples épisodes de rupture ont d'ailleurs démontré qu'en cas de stock insuffisant, l'accès aux agents de chimiothérapie n'était plus possible pour les vétérinaires);

• enfin, la problématique de l'hospitalisation réglementaire. Notons tout d'abord que cette mesure est propre à la France et qu'il n'existe pas d'obligation semblable dans les autres pays d'Europe ou d'Amérique du Nord. Sur le plan purement scientifique, l'intérêt de cette mesure peut être discuté. En effet, l'efficacité de l'hospitalisation sur la réduction de l'exposition du propriétaire n'a jamais été évaluée et quantifiée. Sur le plan pratique ensuite, les modalités de l'hospitalisation décrites dans la réglementation

sont difficilement applicables de manière stricte, éthiquement discutables, voire en contradiction avec l'esprit de la législation qui vise également à protéger le personnel vétérinaire. En dernier lieu, elle est parfois difficile à comprendre et à accepter par les propriétaires qui, pour beaucoup, ont vécu la prise en charge d'un cancer dans leur entourage et observé des mesures moins contraignantes chez les personnes traitées par chimiothérapie à des doses pourtant nettement supérieures. ●

Gabriel Chamel déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

POINTS CLÉS

- Tout vétérinaire a le droit de pratiquer de la chimiothérapie.
- Une hospitalisation d'une durée minimale de 24 heures, suivie d'une période de surveillance accrue de durée variable, est obligatoire.
- Il est impératif d'utiliser un système de transfert clos et un équipement de protection individuelle pour préparer et administrer des chimiothérapies.

Référence bibliographique

1. Chan CM et al. A literature review of reports of the stability and storage of common injectable chemotherapy agents used in veterinary patients: Stability and storage of injectable chemotherapy. *Vet. Comp Oncol* 2017;15(4):1124-35.

Pour en savoir plus...

- Arrêté du 18 juin 2009 :
- <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020764171&categorieLien=id>
- Guide réglementaire des bonnes pratiques d'utilisation des anticancéreux en médecine vétérinaire
- https://www.veterinaire.fr/fileadmin/user_upload/Ressources_documentaires/Medicament_veterinaire/Medicaments_anticancereux/guide-reglem-medicament-antiCX.pdf

Le point sur l'organisation des chimiothérapies en oncologie humaine

Denis Jessueld

Montpellier.

MOTS-CLÉS

Chimiothérapie
Cytotoxicité
Propriétés
cancérogènes
Reprotoxiques
Protection
Réglementation
Élimination
des déchets

Keywords

Chemotherapy
Cytotoxicity
Carcinogenic, mutagenic
and reprotoxic properties
Protection
Regulation
Waste disposal



Référence de l'article :
Méd Chir Anim – Anim Cie
2024;14:48-50.

RÉSUMÉ

Les chimiothérapies sont des thérapeutiques majeures couramment utilisées en oncologie. Elles sont principalement administrées par voie intraveineuse et sont classées comme dangereuses en raison de leurs propriétés cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques. De ce fait, leur utilisation réglementée et des mesures de protection permettent d'en limiter l'exposition depuis la préparation jusqu'à leur élimination en passant par leur administration et la gestion des excréta. L'élimination des déchets suit des filières spécifiques en fonction du type de déchets.

SUMMARY

Chemotherapies are major therapies commonly used in oncology. They are mainly administered intravenously and are classified as dangerous due of their carcinogenic, mutagenic and reprotoxic properties. As a result, their use is regulated and protective measures make it possible to limit exposure from preparation to their elimination, including their administration and management of excreta. Waste disposal follows specific channels depending on the type of waste.

En dépit de l'émergence des thérapies ciblées, de l'immunothérapie et de l'hormonothérapie, la chimiothérapie est l'une des thérapeutiques majeures couramment utilisées en oncologie. Il existe de nombreux médicaments de chimiothérapie ; ils sont le plus souvent associés pour détruire directement les cellules cancéreuses ou bloquer leur prolifération. La chimiothérapie est généralement proposée dans 3 situations : avant la chirurgie (néoadjuvante) pour diminuer la taille de la tumeur et le risque de récurrence, après la chirurgie complète de la tumeur (adjuvante) pour limiter le risque de récurrence locale ou à distance, ou à titre palliatif pour un cancer métastatique [1].

La chimiothérapie peut être réalisée dans une clinique, un hôpital (en hospitalisation classique ou en hôpital de jour), ou à domicile (c'est ce qu'on appelle une hospitalisation à domicile, HAD). La plupart des chimiothérapies se font aujourd'hui en ambulatoire : le patient rentre ainsi chez lui le soir même (on parle aussi d'hôpital de jour).

Pour traiter les personnes atteintes d'un cancer, les établissements de santé, qu'ils soient publics ou privés, doivent disposer d'une autorisation spécifique délivrée par leur agence régionale de santé (ARS) [2, 3].

Plusieurs étapes sont nécessaires pour que la personne malade bénéficie d'une chimiothérapie dans les meilleures conditions :

- le médecin oncologue établit une prescription médicale pour un patient ;
- le pharmacien vérifie l'ensemble du contenu de l'ordonnance ;
- la préparation de la chimiothérapie est réalisée par un personnel qualifié et formé à la reconstitution, dans un local approprié (salle propre avec hotte à flux laminaire ou isolateur) ;
- la préparation est acheminée vers l'unité de soins dans laquelle se trouve la personne soignée ou remise au service d'HAD ;
- l'infirmière s'assure que le traitement correspond bien à l'ordonnance et l'administre au patient. Lorsque l'administration est ter-

minée, elle met le matériel de perfusion utilisé (aiguilles, seringues, etc.) dans des containers à déchets spécifiques.

Risques et protection

Les chimiothérapies cytotoxiques sont principalement administrées par voie intraveineuse et sont classées comme dangereuses en raison de leurs propriétés cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques. La préparation et l'administration de ces agents font l'objet d'une vigilance constante, et la protection des soignants a été généralisée dans les hôpitaux grâce à la directive européenne 2022/431 qui en régleme l'utilisation [4]. L'exposition des professionnels de santé lors de la manipulation de ces substances se fait principalement par absorption cutanée, et elle est possible tout au long du circuit, de la réception à la pharmacie jusqu'à la gestion des excréta du patient et des déchets.

Les risques sont différents en fonction de la molécule, mais des mesures de protection permettent de limiter l'exposition :

- tenue (surblouse antiprojection à usage unique, à manches longues resserrées aux poignets, à porter sur les vêtements de travail) ;
- masque et lunettes (masque chirurgical antiprojection à usage unique, avec visière intégrée ou lunettes de protection) ;
- gants (gants à usage unique non poudrés en nitrile, néoprène ou latex, avec manchettes longues recouvrant la surblouse) ;
- zones d'administration telles que sol, tablettes, table de nuit, surfaces et plateaux de soins à nettoyer après chaque administration ;
- limiter les expositions aux excréta d'un patient (urines, selles, vomissures, sueur, etc.) et à tous les objets souillés par des excréta (draps, bassin, toilettes) ;
- des kits de décontamination sont disposés à proximité immédiate lors des soins et remplacés après usage en cas de déversement d'une substance contaminée. La décontamination doit suivre une procédure préétablie et l'eau de Javel ne doit pas être utilisée (risque de formation de composés toxiques avec certains médicaments).

Actuellement, l'inactivation des cytotoxiques par l'eau de Javel est toutefois controversée, ce qui peut expliquer la discordance avec les recommandations établies par l'Ordre des vétérinaires

(cf. article *Cadre réglementaire français d'utilisation de la chimiothérapie*, p. 40) :

- selon le rapport du CNIMH (Centre national hospitalier d'information sur le médicament) en 2001, l'eau de Javel semble à éviter puisqu'elle peut entraîner la formation de dérivés toxiques avec certains cytotoxiques ;
- selon une étude réalisée dans un établissement de santé, l'eau de Javel à 5 % de chlore actif s'avère être le réactif le plus efficace pour dégrader en résidus non mutagènes 32 médicaments étudiés [5] ;
- des chercheurs ont montré que des agents fortement oxydants, tels que l'hypochlorite de sodium (eau de Javel), étaient efficaces pour désactiver certains médicaments dangereux, mais qu'ils pouvaient également réagir avec certains cytotoxiques et libérer des substances dangereuses [6].

Tous les excréta sont potentiellement cytotoxiques par la présence de médicaments et de métabolites actifs après une chimiothérapie anticancéreuse [7]. La durée estimée de mise en place des mesures de protection varie en fonction de la demi-vie d'élimination de chaque médicament, ses voies d'élimination, et son métabolisme.

Les excréta sont évacués dans les toilettes, et il est conseillé aux hommes d'uriner en position assise. Les draps et le linge souillés doivent être manipulés avec des gants et lavés séparément et immédiatement à température élevée (au moins 60 °C), avec plusieurs rinçages.

En cas de projection ou de contact cutané, il est recommandé de rincer immédiatement et abondamment à l'eau courante pendant au moins 15 min.

Élimination des déchets

Les traitements anticancéreux sont susceptibles de générer, soit lors de la préparation du médicament, soit lors de son administration au patient, plusieurs types de déchets. La circulaire DHOS/E4/DGS/SD.7B/DPPR [8] précise les filières d'élimination de ces déchets :

- les médicaments anticancéreux concentrés (médicaments avant préparation, restes de médicaments, médicaments périmés, etc.) doivent être placés dans des contenants claire-

Réalisation pratique et utilisation des systèmes clos

Practical implementation and use of closed systems

Aurélia Klajer

Eiffelvet, Paris.

RÉSUMÉ

Depuis 2009, les vétérinaires sont de nouveau autorisés à utiliser les médicaments de chimiothérapie mais, pour ce faire, ils doivent respecter de nombreuses règles et, notamment, éviter toute contamination du personnel soignant. L'utilisation de systèmes de transfert clos apparaît comme la méthode la plus simple et la plus fiable à mettre en place au sein des cliniques pratiquant la chimiothérapie.

SUMMARY

Since 2009, vets have been authorized to use chemotherapy drugs once again, but to do so they have to comply with a number of rules, in particular to avoid contamination of medical staff. The use of closed transfer systems appears to be the simplest and most reliable method to implement in clinics providing chemotherapy.

La réglementation sur l'utilisation des médicaments cytotoxiques en médecine vétérinaire du 18 juin 2009 encadre la mise en œuvre des chimiothérapies. Le personnel soignant formé doit respecter les règles de préparation puis d'administration des médicaments anticancéreux afin de limiter toute exposition du personnel et de l'environnement de travail ; il doit également suivre les directives à l'égard de l'information des propriétaires, enfin il leur faut veiller à la traçabilité des produits (cf. *article Cadre réglementaire français d'utilisation de la chimiothérapie, p. 40*). Le propos de cet article sera surtout d'illustrer en pratique l'administration de la chimiothérapie à nos patients.

Généralités

La radioprotection est maintenant intégrée dans les cliniques vétérinaires, il existe des outils simples, comme les dosimètres, permet-

tant de suivre l'exposition aux rayonnements ionisants. Il n'y a pas de matériel équivalent qui permette de contrôler l'exposition aux produits de chimiothérapie, mais il existe des techniques possibles pour rechercher d'éventuels résidus ou traces d'agents CMR (cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction) dans l'aire de travail (paillasse, sols, poignées de porte, etc.) et les urines du personnel. C'est donc uniquement en optimisant les moyens de protection des utilisateurs que nous pouvons minimiser les risques : protocoles stricts, tenues adéquates mais aussi systèmes étanches de manipulation des molécules cytotoxiques [1].

Lors de la reconstitution ou de la dilution, un système de protection est exigé afin d'éviter, d'une part, toute libération du médicament (risque pour le manipulateur) et, d'autre part, toute contamination microbienne des préparations (risque pour le patient). Il peut aujourd'hui s'agir, dans l'état actuel de la réglementation,

MOTS-CLÉS

Chimiothérapie
Dispositif de transfert en système clos
Cytotoxiques
Contamination
Protection des travailleurs

Keywords

Chemotherapy
Closed system transfer device
Cytotoxics
Contamination
Worker Protection

Référence de l'article :
Méd Chir Anim – Anim Cie
2024;14:51-5.



d'une hotte à aspiration (coûts modérés et locaux adaptés), d'une hotte à flux laminaire vertical (coût important et locaux adaptés) et/ou d'un dispositif de transfert en système clos (CSTD) à usage unique (coûts modérés sans adaptation

des locaux). L'utilisation d'un CSTD peut être associée à une hotte pour plus de sécurité, en particulier en cas de volume important de chimiothérapies quotidiennes.

Ce CSTD permettra donc une administration au patient sans risque de libération des médicaments sous une forme liquide, ou sous celle de vapeur ou encore d'aérosols [2]. Actuellement, 7 dispositifs sont commercialisés en médecine humaine [3, 4]; en médecine vétérinaire, les 3 disponibles en centrale vétérinaire sont :

- Equashield® (figure 1);
- Chemfort® (ex-Tevadaptor®) (figure 2);
- PhaSeal® (figure 3).



Figure 1. Matériel Equashield®.



Figure 2. Matériel Chemfort®.



Figure 3. Matériel PhaSeal®.

Dispositifs de transfert en système clos

Ces systèmes sont globalement équivalents en termes de facilité d'utilisation [5], mais présentent quelques différences de technologie et d'utilisation. Pour les 3 options, quelques manipulations seront nécessaires pour être rapide et totalement à l'aise.



Figure 4. Seringue Equashield® fermée.

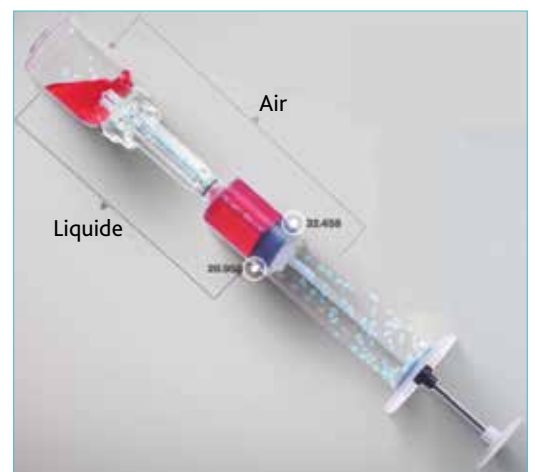


Figure 5. Égalisation de pression Equashield®.

Le système Equashield® est le seul qui propose des seringues déjà montées avec un corps de seringue encapsulé et un connecteur soudé en permanence. Il empêche la contamination du piston de la seringue (voie majeure d'exposition aux chimiothérapies), et l'égalisation de pression fermée prévient la fuite du médicament ou de vapeurs (figures 4 et 5) (<https://www.youtube.com/watch?v=taxwrxuygi4>).

Il s'agit du système que nous utilisons à Eiffelvet depuis son ouverture. Hormis une simplicité d'usage équivalente à celle des autres systèmes, l'interprétation des données de la littérature scientifique concernant les CSTD nous semble favorable à ce dernier.



Figure 6. Filtre Chemfort®.

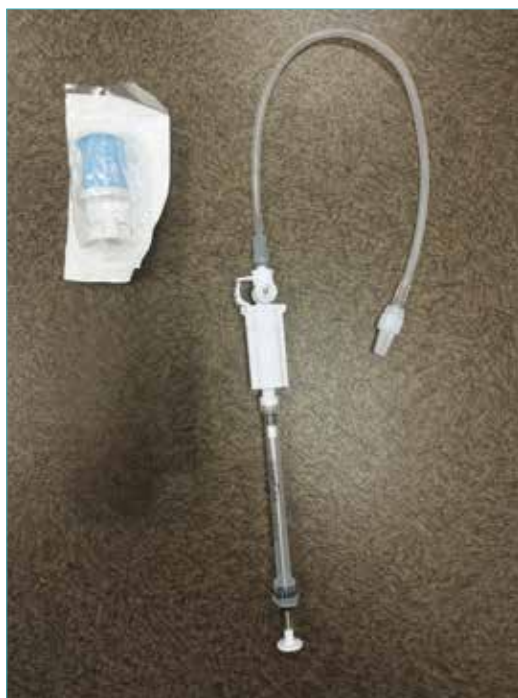


Figure 7. Matériel Equashield® : préparation de vincristine.

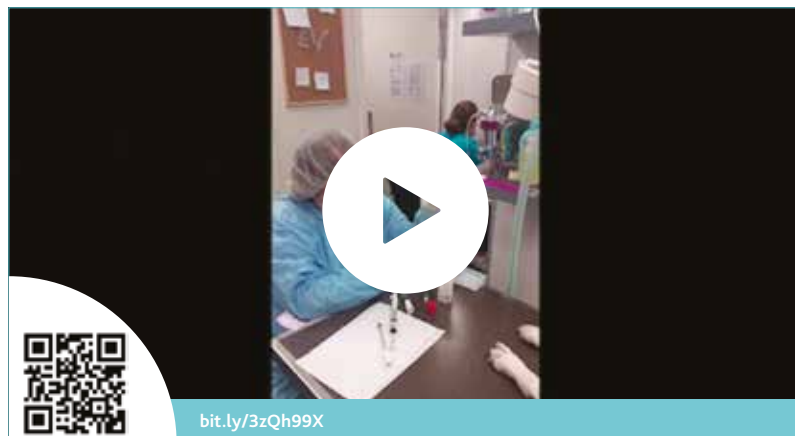
Le système Chemfort® présente une technologie Toxi-Guard® (figure 6) : un petit filtre à charbon absorbe les vapeurs de chimiothérapie et une membrane stérilise l'air entrant tout en empêchant les fuites d'aérosols et de liquide. Ce système a l'avantage de nécessiter la commande et le stockage de très peu de références (seulement 4 : adaptateur de flacon universel, adaptateur Luer Lock sur le cathéter, adaptateur pour seringue Luer Lock, Spike pour les poches de perfusion) pour pouvoir préparer tous les types de chimiothérapies : quel que soit le diamètre du flacon, reconstitution et dilution nécessaires ou non, voie intraveineuse (i.v.) directe ou perfusion (<https://www.youtube.com/watch?v=k34iXmgu9EM>).

Plusieurs études [2, 3, 6] ont démontré que les systèmes Equashield® et Chemfort® empêchent l'introduction de contaminants microbiens et aéroportés lors du transfert du médicament ou du fluide jusqu'à 7 jours après l'ouverture du flacon et pour 10 activations du système en place (qui ne peut plus être retiré une fois installé).

Le système PhaSeal®, quant à lui, est plus ancien (dont l'auteur a peu l'expérience) et présente l'avantage d'un système totalement clos retenant les aérosols. Il s'agit d'un système compatible avec toute poche ou tout perfuseur (https://www.youtube.com/watch?v=_yIYUTb_BkM).

Étapes d'administration de vincristine ou de vinblastine avec Equashield® (vidéo) :

- pose du cathéter et préparation du matériel (figure 7) ;



Vidéo. Utilisation du système Equashield® pour chimiothérapie.

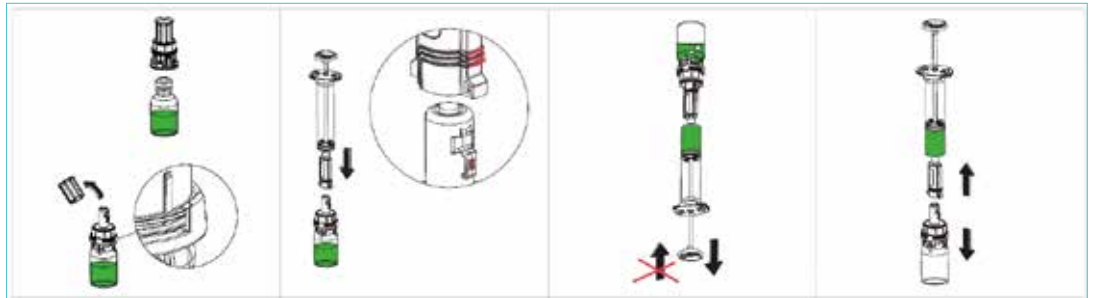


Figure 8. Prélèvement chimiothérapie Chemfort®.

- préparation d'un rinçage de NaCl avec une seringue 10 mL (système clos);
- montage du système clos sur un prolongateur de perfusion;
- rinçage de la tubulure;
- mise en place du bouchon sur le flacon de chimiothérapie;
- prélèvement via le système clos de la chimiothérapie (figure 8);
- branchement du prolongateur avec le système clos sur le cathéter;
- vérification du cathéter avec le flush;
- injection de la chimiothérapie;
- flush de la tubulure;
- retrait de l'ensemble du matériel et élimination dans le bac à cytotoxiques.

Étapes d'administration de la doxorubicine Chemfort®

Les différentes étapes à respecter :

- pose du cathéter et préparation du matériel (figure 9);
- connecter l'adaptateur de seringue sur la seringue Luer Lock remplie du volume nécessaire;
- branchement du perfuseur sur la poche de NaCl et 2 options sont possibles :
 - ajout d'un robinet 3 voies et prolongateur sur la ligne patient avec mise en place d'un adaptateur Luer Lock sur le robinet 3 voies (pour injection manuelle de la chimiothérapie),
 - ajout d'un adaptateur de poche (pour dilution du médicament dans la poche et perfusion continue);
- mise en place du bouchon (avec ou sans convertisseur) sur le flacon de chimiothérapie;
- prélèvement via le système clos de la chimiothérapie;
- branchement de la perfusion sur le cathéter;



Figure 9. Matériel de préparation de la doxorubicine.

- vérification du cathéter;
- administration de la chimiothérapie;
- retrait de l'ensemble du matériel et élimination dans le bac à cytotoxiques.

Conclusion

L'utilisation des systèmes clos en chimiothérapie peut sembler de prime abord compliquée et onéreuse et doit être anticipée pour avoir les bonnes références en stock. Nous aurons peut-être un jour un moyen de doser avec précision l'exposition, comme cela se fait pour les rayonnements ionisants, mais il n'existe pas actuellement de réelles données sur les risques pour les travailleurs vétérinaires. Les systèmes clos, maintenant

largement utilisés en médecine humaine, et ce malgré la présence de hottes à flux laminaire, sont les garants d'une protection optimale des vétérinaires et des travailleurs au contact des substances dangereuses, évitant les risques de contamination. Cette utilisation doit naturellement être couplée au respect de l'utilisation des équipements de protection (cf. *article Cadre réglementaire français d'utilisation de la chimiothérapie*, p. 40). Ce n'est qu'en s'astreignant à de telles règles de sécurité que nous pourrons en tant que vétérinaires conserver ce droit d'utiliser les médicaments de chimiothérapie en clientèle en toute tranquillité. ●

Aurélia Klajer déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

POINTS CLÉS

- Différents dispositifs de système clos sont disponibles en centrale d'achat.
- Plusieurs manipulations sont nécessaires pour être à l'aise avec l'emploi de ces systèmes clos.
- Les systèmes clos assurent la protection des utilisateurs et garantissent l'absence de contamination microbienne des flacons.
- Ils peuvent être utilisés comme seul moyen de protection ou associés à une hotte aspirante ou à flux laminaire.

Références bibliographiques

1. Sessink PJM et al. Reduction of contamination with antibiotics on surfaces and in environmental air in three european hospitals following implementation of a closed-system drug transfer device. *Ann Work Expo Health* 2019;63(4):459-67.
2. Wilkinson AS et al. Performance testing protocol for closed-system transfer devices used during pharmacy compounding and administration of hazardous drugs. *PLoS One* 2018;13(10):e0205263.
3. Halloush S et al. Evaluating six commercially available closed-system drug-transfer devices against NIOSH's 2015 draft vapor protocol. *Hosp Pharm* 2020;55(6):391-9.
4. Nurgat ZA et al. Comparison of closed system transfer devices for turnaround time and ease of use. *J Oncol Pharm Pract* 2019;25(5):1142-51.
5. Grzincic EM et al. Impact of closed system transfer device (CSTD) handling procedure for low-transfer-volume dose preparation of biologic drug products. *J Pharm Sci* 2024;113(6):1523-35.
6. Piccardo MT et al. Effectiveness of closed system drug transfer devices in reducing leakage during antineoplastic drugs compounding. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(15):7957.

Chimiothérapie chez les carnivores domestiques : stratégies et grandes indications

Chemotherapy in domestic carnivores: strategy and main indications

Livia Ferro

Service d'oncologie médicale, Oncovet, Villeneuve-d'Ascq.

MOTS-CLÉS

Chimiothérapie
Oncologie médicale
Traitements anticancéreux

Keywords

Chemotherapy
Medical oncology
Anticancer treatment



Référence de l'article:
Méd Chir Anim – Anim Cie
2024;14:56-60.

RÉSUMÉ

La chimiothérapie en médecine vétérinaire est un type de traitement de plus en plus populaire qui vise à améliorer la qualité de vie du patient, même si malheureusement une guérison complète n'est souvent pas possible. Différentes stratégies peuvent être appliquées dans les protocoles de chimiothérapie et dépendent de plusieurs facteurs, dont le type de tumeur, le stade clinique, le patient et même le propriétaire.

Le rôle de la chimiothérapie cytotoxique est de détruire les cellules cancéreuses qui ont une activité répliquative élevée. Pour la même raison, les chimiothérapies peuvent endommager les cellules saines, provoquant ainsi différents types de toxicité (cf. article "Effets indésirables : les connaître, les anticiper, les gérer", p. 29). Cependant, dans la plupart des cas, la chimiothérapie est bien tolérée et, dans tous les cas, la qualité de vie des animaux traités est considérée comme la priorité et l'objectif du traitement.

SUMMARY

Chemotherapy in veterinary medicine is an increasingly common type of treatment aimed at improving the patient's quality of life, even if unfortunately a full recovery is often not possible. Different strategies can be applied in chemotherapy protocols and depend on a number of factors, including the tumor type, the clinical stage, the patient and even the owner.

The role of cytotoxic chemotherapy is to kill cancer cells that have a high replicative activity. For the same reason, chemotherapy can damage healthy cells, thus causing various types of toxicity (e.g. neutropenia, vomiting, diarrhea, etc.). However, in most cases, chemotherapy is well tolerated and in all cases, the quality of life of the animals receiving treatment is considered to be the priority and the treatment goal.

L'utilisation moderne d'agents pharmacologiques pour traiter le cancer a débuté au milieu des années 1940, lorsque Alfred Gilman et Louis Goodman ont démontré l'efficacité de la moutarde azotée sur des souris porteuses de tumeurs.

Le lancement d'un programme de dépistage systématique des médicaments anticancéreux au

National Cancer Institute (NCI) en 1955 a établi le cadre du développement de la chimiothérapie anticancéreuse dans les secteurs public et privé et a conduit à la caractérisation d'un grand nombre d'agents encore utilisés en clinique aujourd'hui.

Dans le traitement du cancer chez l'Homme, la chimiothérapie est souvent agressive et

s'accompagne de graves effets indésirables débilissants, notamment une immunodépression, des vomissements et des diarrhées, une perte de poids et une perte totale des cheveux. C'est pourquoi de nombreux propriétaires de chiens et de chats ne souhaitent pas que leur animal soit soumis à une chimiothérapie. Cependant, en oncologie vétérinaire, la qualité de vie est primordiale, et les protocoles de chimiothérapie sont moins agressifs que ceux utilisés pour les humains. Les doses sont généralement inférieures d'un tiers à celles employées dans les protocoles de traitement humain, avec une intensité moindre (traitements hebdomadaires plutôt que quotidiens) [1].

L'objectif de la chimiothérapie est de cibler les cellules en prolifération en interférant avec les processus impliqués dans la progression du cycle cellulaire [2].

Le principe consiste à administrer au patient une molécule cytotoxique qui va se diffuser dans l'organisme par le biais de la circulation sanguine, et ainsi détruire les cellules tumorales, en empêchant leur prolifération.

Si les cellules saines et les cellules cancéreuses ont en commun la capacité de se diviser et de se multiplier, les cellules cancéreuses le font à un rythme incontrôlé et souvent plus rapide.

La chimiothérapie endommage les cellules cancéreuses, mais également les cellules saines. Cependant, les cellules saines ont une plus grande capacité de réparation que les cellules tumorales, ce qui permet aux chiens et aux chats recevant une chimiothérapie d'avoir une bonne qualité de vie pendant le traitement.

Pour les carnivores domestiques atteints d'un cancer, la chimiothérapie cytotoxique est l'un des principaux traitements à notre disposition. Il existe différentes stratégies thérapeutiques, qui peuvent être envisagées individuellement ou en combinaison.

La chimiothérapie peut constituer l'essentiel du traitement dans le cas de tumeurs très chimiosensibles (par exemple, les lymphomes), ou une partie du traitement, en association avec une chirurgie et/ou une radiothérapie (dans le cas de tumeurs à haut potentiel métastatique).

Les différents types de protocoles de chimiothérapie

L'administration d'une chimiothérapie cytotoxique est basée sur une dose maximale tolérée, dans le but de détruire les cellules tumorales présentes dans la tumeur primitive et/ou dans les sites secondaires (métastases). Il existe différentes façons de dénommer la chimiothérapie en fonction du moment où elle est administrée et de l'objectif visé :

- protocole de chimiothérapie d'induction : 1^{er} traitement sans traitement alternatif (par exemple, lymphomes et cancers de stade avancé) [3];
- chimiothérapie néoadjuvante : administrée avant la chirurgie. Par exemple, dans le cas de tumeurs non métastatiques et chimiosensibles, afin de réduire la taille de la tumeur et de faciliter l'exérèse chirurgicale [1, 3];
- chimiothérapie adjuvante : administrée après la chirurgie [1, 3]. Un exemple de protocole de ce type est celui proposé après l'exérèse d'une tumeur mammaire de haut grade. Dans ce cas, l'objectif de la chimiothérapie adjuvante est de minimiser ou de retarder au maximum l'apparition de métastases;
- consolidation du traitement : basée sur l'administration d'une chimiothérapie après l'obtention d'une rémission [3];
- protocole d'entretien (faible intensité) : vise à maintenir l'état de rémission du patient [3];
- protocole d'échappement : ce type de protocole est proposé lorsque les médicaments précédemment utilisés ne sont plus efficaces [3];
- chimiothérapie palliative : elle vise à réduire les signes cliniques et à améliorer autant que possible la qualité de vie du patient dans le cas de tumeurs inopérables et/ou disséminées (au stade avancé) [1, 3].

Quels sont les facteurs déterminant le choix du protocole ?

Les types de protocole et de médicaments qui peuvent être proposés dépendent de plusieurs facteurs : type de tumeur, grade histologique, stade clinique, mais aussi du patient, du propriétaire et de la présence d'éventuelles comorbidités.

Il est important d'avoir un diagnostic précis de la tumeur car, selon le type de tumeur, on se réfère à la littérature scientifique pour proposer le protocole de 1^{er} choix, qui est donc considéré comme le plus efficace. En effet, il est important de toujours se référer aux preuves scientifiques lorsque l'on propose un protocole de chimiothérapie, afin d'essayer d'en maximiser les bénéfices et de fournir aux propriétaires le plus de données possible.

Le grade histologique de la tumeur est un facteur pouvant influencer de manière importante sur le choix de la thérapie. En effet, la chimiothérapie cytotoxique est plutôt indiquée pour les tumeurs de haut grade, c'est-à-dire des tumeurs à fort index mitotique (donc plus sensibles d'un point de vue théorique à la chimiothérapie) qui sont donc associées à un risque plus élevé de métastases à distance.

Le stade clinique est très important, il peut influencer le pronostic et a un impact sur le choix du protocole. Un bilan d'extension, accompagné de cytologies ganglionnaires ou hépatospléniques, sera le plus souvent nécessaire et fera essentiellement appel à la réalisation d'un scanner locorégional et à distance (TAP : thorax abdomen filière pelvienne).

Certains facteurs inhérents au patient et à son propriétaire doivent aussi être pris en compte. Certains patients peuvent en effet présenter des comorbidités contre-indiquant l'administration de certains médicaments. Chez un patient atteint de cardiomyopathie dilatée, par exemple, l'administration de doxorubicine doit être évitée. En outre, il est important de discuter des aspects logistiques et économiques avec le propriétaire : si le vétérinaire oncologue doit systématiquement proposer les protocoles de 1^{er} choix, lorsque cette option n'est pas envisageable pour le propriétaire, un compromis doit être recherché.

Les protocoles de chimiothérapie peuvent être caractérisés par l'administration d'un seul médicament (monochimiothérapie) ou par la combinaison de plusieurs molécules ayant des mécanismes d'action différents (polychimiothérapie).

Les protocoles de monochimiothérapie présentent un risque réduit d'effets indésirables, sont moins coûteux et associés à un risque moindre

d'hospitalisation des patients, mais ils sont potentiellement moins efficaces.

Les protocoles de polychimiothérapie peuvent être plus efficaces, mais ils sont associés à un risque majoré de toxicité, à un coût plus élevé et à un risque plus important d'hospitalisation des patients. La polychimiothérapie est cependant un choix souvent nécessaire pour obtenir des réponses satisfaisantes. Elle prévient mieux le risque de développement de clones résistants (malheureusement inéluctable à terme dans le lymphome, indication historique de la chimiothérapie vétérinaire).

Les mécanismes cellulaires qui favorisent ou suppriment la prolifération et la différenciation des cellules sont complexes et impliquent plusieurs gènes, récepteurs et signaux de transduction. Les recherches en biologie des cellules cancéreuses ont permis de mieux comprendre les mécanismes de l'apoptose, de l'angiogenèse, des métastases, de la transduction des signaux cellulaires, de la différenciation et de la modulation des facteurs de croissance.

La stratégie pour choisir le protocole de chimiothérapie le plus adapté doit prendre en compte plusieurs facteurs :

- chaque médicament d'un protocole doit se montrer efficace contre ce type particulier de tumeur [3];
- il est nécessaire d'éviter les superpositions de toxicités [3];
- il faut tenir compte de la dose maximale tolérée et de la fréquence maximale tolérée (l'intervalle de temps nécessaire entre chaque séance est à considérer en fonction du médicament administré) [3];
- le protocole doit être mis en place le plus tôt possible [3];
- l'administration de plusieurs médicaments ayant des mécanismes d'action différents est importante [3];
- il faut toujours se référer à la littérature scientifique [3].

Il faut garder à l'esprit que l'objectif principal de la chimiothérapie est d'essayer de contrôler la tumeur autant que possible, en privilégiant la qualité de vie du patient [4]. En effet, la chimiothérapie est bien tolérée dans la plupart des cas et peut favoriser une amélioration de la qualité

de vie avec un bon contrôle des signes cliniques associés à la tumeur.

Objectifs de la chimiothérapie en fonction des différents cas

Dans cette partie, nous abordons différents cas pour lesquels la chimiothérapie est indiquée, en citant des exemples.

Il existe des types de tumeurs pour lesquels la chimiothérapie est la principale option thérapeutique. C'est le cas, par exemple, des tumeurs lymphoprolifératives (lymphomes, leucémies, myélome multiple, etc.). Dans ces cas, la stratégie thérapeutique repose sur l'administration de protocoles de chimiothérapie adaptés visant à améliorer la qualité de vie des patients, qui présentent souvent des signes cliniques liés à la maladie. En assurant une bonne qualité de vie à ces patients, une rémission complète peut être obtenue (cf. article "Chimiothérapie et lymphomes", p. 61).

Chimiothérapie adjuvante

Dans le cas d'une thérapie adjuvante, un protocole de chimiothérapie est proposé après d'autres traitements (par exemple, la chirurgie), afin de prolonger la durée de survie ou de chercher à atteindre une guérison complète. Un exemple est l'ostéosarcome appendiculaire canin, pour lequel il a été démontré que la chimiothérapie après amputation prolonge la durée de survie, retardant ainsi l'apparition de métastases à distance [5].

Un autre cas où la chimiothérapie est importante après la chirurgie est celui de l'exérèse chirurgicale d'un mastocytome cutané de haut grade chez le chien. En effet, ce type de tumeur, lorsque le grade histologique est élevé, est associé à un risque important de développer des métastases (vers les nœuds lymphatiques régionaux et à distance) [3]. La chimiothérapie adjuvante joue un rôle important pour tenter de prolonger la durée de survie de ces patients.

L'hémangiosarcome splénique chez le chien est un autre type de tumeur pour lequel la chimiothérapie adjuvante a un impact positif sur le pronostic. En effet, il a été démontré que la durée

de survie des patients traités par chimiothérapie adjuvante après splénectomie est plus longue que celle de ceux traités par chirurgie seule, bien qu'une guérison définitive ne puisse malheureusement pas être obtenue [6].

Il faut noter l'importance du timing de la chimiothérapie après chirurgie, qui doit être réalisée au plus tôt en postopératoire pour une meilleure efficacité en termes de survie sans récurrence, donc pour un meilleur contrôle de la maladie micro-métastatique [7, 8].

Chimiothérapie néoadjuvante

Comme indiqué précédemment, il est également possible d'envisager l'administration d'un protocole de chimiothérapie néoadjuvante dans le cas de tumeurs macroscopiques sensibles à la chimiothérapie et pouvant diminuer de taille grâce à ce traitement, afin de faciliter le succès d'autres thérapeutiques (par exemple, la chirurgie et la radiothérapie). Un exemple est le mastocytome cutané qui, dans certains cas, peut se présenter dans des localisations anatomiques où l'exérèse chirurgicale avec des marges complètes est compliquée; grâce à la chimiothérapie néoadjuvante, il est possible de réduire la taille de la tumeur et de favoriser une exérèse chirurgicale complète autant que possible, diminuant ainsi le risque de récurrence locale [9]. La radiothérapie peut parfois être une option néoadjuvante dans ce cas.

Chimiothérapie palliative

La chimiothérapie palliative, en revanche, occupe une place importante chez les patients dont la tumeur est à un stade avancé et pour lesquels aucun autre traitement n'est possible. Dans ce cas, l'objectif est d'essayer de réduire au minimum l'évolution et la progression de la tumeur, de maîtriser les signes cliniques, et de chercher à améliorer l'état général du patient. À titre d'exemple, une chimiothérapie palliative peut être indiquée chez un chien atteint d'un sarcome histiocytaire disséminé, chez lequel un protocole de chimiothérapie est recommandé.

Dans ce type de contexte, l'intégration de la chimiothérapie à des prises en charge multimodales incluant la radiothérapie palliative hypofractionnée et/ou l'immunothérapie orale, voire les thérapies ciblées, est alors possible.

Conclusion

Bien qu'il existe des protocoles de 1^{er} choix, il ne faut pas oublier que chaque patient est différent et que par conséquent le traitement doit être adapté à chaque sujet.

La mission du vétérinaire spécialiste en oncologie est non seulement de proposer les examens complémentaires nécessaires au diagnostic et à la détermination d'un pronostic, mais aussi de comprendre les différentes caractéristiques de chaque patient et de son propriétaire, en essayant de proposer un traitement sur mesure.

La stratégie consiste donc, d'une part, à se référer aux preuves scientifiques, fondées sur la littérature scientifique et, d'autre part, à proposer plusieurs options thérapeutiques en considérant que l'objectif principal est toujours d'assurer au patient la meilleure qualité de vie le plus longtemps possible.

Grâce aux contributions scientifiques internationales, il est aujourd'hui possible d'offrir à nos patients des thérapies qui permettent souvent de contrôler la tumeur et à l'animal de vivre pleinement sa vie. ●

L. Ferro déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

POINTS CLÉS

- Pour les carnivores domestiques atteints d'un cancer, la chimiothérapie cytotoxique est l'un des principaux traitements à notre disposition.
- L'objectif de la chimiothérapie est d'interférer avec les processus impliqués dans la progression du cycle cellulaire des cellules tumorales.
- Un protocole de chimiothérapie adjuvante est proposé après d'autres traitements (par exemple, la chirurgie).
- La chimiothérapie néoadjuvante peut réduire la taille d'une tumeur macroscopique chimiosensible, afin de faciliter le succès d'autres types de traitement.
- La chimiothérapie palliative est indiquée pour les patients dont la tumeur est à un stade avancé et pour lesquels aucun autre traitement n'est possible.
- L'objectif principal de la chimiothérapie est toujours de donner au patient une bonne qualité de vie.

Références bibliographiques

1. Roberts L. *Chemotherapy: safe use of cytotoxic drugs in practice*. Vet Times. The website for the veterinary profession. <https://www.vettimes.co.uk>
2. Amjad MT et al. *Cancer Chemotherapy*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
3. Vail DM et al. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6th edition. Saunders, 2019. 864 p.
4. Stephens T. *The use of chemotherapy to prolong the life of dogs suffering from cancer: the ethical dilemma*. *Animals (Basel)* 2019;9(7):441.
5. Bergman PJ et al. *Amputation and carboplatin for treatment of dogs with osteosarcoma: 48 cases (1991 to 1993)*. *J Vet Intern Med* 1996;10(2):76-81.
6. Griffin MA et al. *Canine and feline haemangiosarcoma*. *Vet Rec* 2021;189(9):e585.
7. Faroni E et al. *Timely adjuvant chemotherapy improves outcome in dogs with non-metastatic splenic hemangiosarcoma undergoing splenectomy*. *Vet Comp Oncol* 2023;21(1):123-30.
8. Marconato L. *Timing of adjuvant chemotherapy after limb amputation and effect on outcome in dogs with appendicular osteosarcoma without distant metastases*. *J Am Vet Med Assoc* 2021;259(7):749-56.
9. Ossowska M et al. *Pre-operative neoadjuvant vinblastine-prednisolone in canine mast cell tumours: a single-centre retrospective cohort study*. *Vet Comp Oncol* 2023;21(3):447-59.

Chimiothérapie et lymphomes

Chemotherapy and lymphomas

Savinien Le Roux, Franck Floch

AniCura TRIOVet, Rennes.

RÉSUMÉ

Chez le chien et le chat, la majorité des lymphomes de grade intermédiaire à élevé sont considérés comme étant des maladies systémiques, déjà étendues à plusieurs nœuds lymphatiques, voire à d'autres organes au moment du diagnostic. En conséquence, les traitements par voie systémique sont le plus souvent recommandés en 1^{re} intention, dont la chimiothérapie cytotoxique est le fer de lance, en particulier la polychimiothérapie. Les protocoles de type CHOP sont généralement associés aux meilleurs taux de réponse et pronostics. Une rechute du lymphome est néanmoins attendue à plus ou moins long terme, et des protocoles de secours peuvent alors être envisagés. De nombreux cas particuliers et questions en suspens subsistent néanmoins, et sont autant de limites dans nos connaissances sur le traitement des lymphomes chez le chien et chez le chat.

SUMMARY

In dogs and cats, most intermediate to high-grade lymphomas are considered to be systemic diseases, having already spread to multiple lymph nodes or possibly to multiple organs at the time of diagnosis. As a result, systemic treatments are usually recommended as 1st-line therapy, with cytotoxic chemotherapy being the cornerstone, and particularly multidrug therapy. CHOP-type protocols are generally associated with the best response rates and prognoses. However, lymphoma relapse is expected in the longer term, and rescue protocols may be considered. However, numerous special cases and unanswered questions remain, limiting our knowledge of lymphoma treatment in dogs and cats.

MOTS-CLÉS

Chien
Chat
Lymphome
Chimiothérapie
CHOP

Keywords

Dog
Cat
Lymphoma
Chemotherapy
CHOP

Référence de l'article :
Méd Chir Anim – Anim Cie
2024;14:61-8.



Une fois le lymphome diagnostiqué et son statut de haut grade établi, la prise en charge peut être discutée avec les propriétaires. Les lymphomes de grade intermédiaire sont abordés de la même manière. En raison de leur agressivité, inhérente au grade élevé (par opposition aux lymphomes de bas grade, souvent indolents et d'évolution clinique plus lente), l'évolution clinique est malheureusement rapide en l'absence de traitement anticancéreux spécifique, avec des médianes de survie classiquement annoncées de seulement 1 à 3 mois, à moduler selon l'état clinique de l'animal au moment du diagnostic. Afin d'augmenter la durée de survie des animaux atteints, la chimiothérapie peut alors être proposée, en raison de la bonne chimiosensibilité générale des lymphomes de haut grade.

Chaque organe ou appareil peut constituer le point de départ tumoral, engendrant de multiples formes anatomiques de lymphomes de haut grade. La majorité d'entre eux sont néanmoins considérés comme des maladies systémiques au diagnostic. Cela est lié à la nature lymphoïde des cellules tumorales, qui possèdent la capacité de circuler facilement par voie lymphatique et/ou hématogène jusqu'aux nœuds lymphatiques et aux autres organes. Ainsi, les traitements anticancéreux locaux (par exemple, chirurgie, radiothérapie externe, électrochimiothérapie) sont rarement indiqués seuls en 1^{re} ligne, et une thérapie systémique est généralement recommandée, en l'occurrence la chimiothérapie cytotoxique [1].

Les lymphomes sont des tumeurs réputées chimiosensibles, en raison de leur taux de

réponse pouvant dépasser les 90 % selon les situations [1]. Il est néanmoins important de garder à l'esprit que si l'objectif de rémission clinique, qu'elle soit complète ou partielle, est dans de nombreux cas atteint, il ne s'agit pas d'une véritable guérison. Certaines cellules tumorales seront inévitablement résistantes à une ou plusieurs molécules de chimiothérapie, et une rechute du lymphome est attendue à plus ou moins long terme dans la quasi-totalité des cas. Il est indispensable d'en informer les propriétaires avant toute instauration d'une chimiothérapie. Le risque de rechute doit également être rappelé au cours du suivi. En effet, lors d'une réponse clinique complète, il est fréquent que les propriétaires en viennent à oublier la maladie tumorale, ce qui entraîne parfois un défaut dans le suivi clinique ou une frustration importante lors de la rechute.

Enfin, bien que les taux de réponse à la chimiothérapie soient généralement très bons, ils n'atteindront jamais 100 %. Une absence de réponse à la chimiothérapie reste donc possible, et cette option ne doit pas être présentée de manière simpliste comme une "solution miracle" permettant d'obtenir une rémission systématique.

Molécules et protocoles de 1^{re} ligne

Protocoles de polychimiothérapie

Les protocoles de polychimiothérapie de type CHOP restent à l'heure actuelle le plus souvent indiqués lors du diagnostic d'un lymphome de haut grade. Citons leur indication dans les formes les plus fréquentes, à savoir les formes multicentriques chez le chien, les formes médiastinales et les formes digestives chez le chat [1].

Les molécules incluses dans ces protocoles sont le cyclophosphamide, la doxorubicine, la vincristine et la prednisolone. Différents protocoles CHOP ont été établis, dans lesquels ces molécules sont administrées à un rythme différent.

Les protocoles CHOP "historiques" comportent une 1^{re} phase d'induction, avec 1 séance de chimiothérapie par semaine pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une phase d'entretien

impliquant une séance toutes les 3 à 4 semaines, à poursuivre sur le long terme dès lors qu'une rémission persistante du lymphome est obtenue. Ces protocoles n'ont donc théoriquement pas de fin.

Plus récemment, et afin de s'affranchir de cette phase d'entretien, des protocoles CHOP plus intensifs et plus courts ont été établis par l'université de Madison-Wisconsin. Chez le chien, ce protocole consiste à réaliser 16 séances de chimiothérapie, selon 4 cycles de 4 séances hebdomadaires, avec 1 semaine de pause entre chacun des cycles (soit 19 semaines au total). En cas d'obtention d'une rémission clinique complète, le protocole de chimiothérapie est interrompu à l'issue de ces 16 séances, avec la réalisation par la suite d'un suivi mensuel. Chez le chat, le protocole CHOP établi par l'université de Madison-Wisconsin est également composé de 16 séances, mais réparties sur 25 semaines. Les détails de ces protocoles sont exposés dans le [tableau I](#).

Des protocoles encore plus courts ont également été étudiés, en 12 ou 15 semaines, aussi bien chez le chien que chez le chat, dans l'optique de conserver de bonnes durées de rémission tout en raccourcissant la durée de la chimiothérapie. Il s'agit de cycles successifs de 3 séances hebdomadaires, avec alternance de vincristine, cyclophosphamide et doxorubicine, sans semaine de pause entre les cycles, pour un total idéal de 4 ou 5 cycles ([tableau I](#)).

Enfin, les protocoles de type COP, n'incluant pas la doxorubicine, sont documentés, en particulier chez le chat. Ils suivent le même schéma que le protocole CHOP long décrit ci-dessus, avec une phase d'induction de 4 semaines, forcément suivie d'une phase d'entretien, avec 1 séance toutes les 3 à 4 semaines.

À ce jour, aucun de ces protocoles n'a prouvé sa supériorité, et le choix du traitement est à discuter avec les propriétaires, selon leurs contraintes logistiques et/ou financières, et en fonction du pronostic. Seules 2 études portant sur une comparaison de protocoles ont été publiées. La 1^{re} présente un protocole L-CHOP réparti sur 28 semaines, suivi ou non d'une phase d'entretien, pour le traitement de lymphomes multicentriques canins, et ne révèle pas d'im-

Tableau I. Exemples de protocoles CHOP chez le chien et le chat.

	Chiens		Chats	
	CHOP : phase d'induction + phase d'entretien	CHOP : Madison-Wisconsin	CHOP : intensif 15 semaines sans phase <i>off</i>	CHOP : Madison-Wisconsin
S1	V + C	V	V	V
S2	V	C	C	C
S3	V	V	D	V
S4	V + C	D	V	D
S5			C	
S6		V	D	V
S7	V + C	C	V	C
S8		V	C	V
S9		D	D	D
S10	D		V	
S11		V	C	V
S12		C	D	
S13	V + C	V	V	C
S14		D	C	
S15			D	V
S16	V + C	V		
S17		C		D
S18		V		
S19	D	D		V
S20				
S21				C
S22	V + C			
S23				V
S24				
S25	V + C...			D

V: vincristine; C: cyclophosphamide; D: doxorubicine.

De la prednisolone est administrée pendant les 4 premières semaines uniquement lors d'un protocole Madison-Wisconsin, et pendant la totalité du protocole pour les autres.

pact significatif de la phase d'entretien sur la durée de la 1^{re} rémission (216 versus 184 jours sans phase d'entretien) [2]. Dans la 2^{de} étude, le protocole CHOP de type Madison-Wisconsin sur 19 semaines et celui condensé sur 12 semaines sont comparés, également dans le cadre de lymphomes multicentriques canins (sans distinction entre les sous-types morphologiques), et des durées de rémission significativement supérieures sont observées avec le protocole Madison-Wisconsin sur 19 semaines (245 versus 141 jours) [3]. De nouvelles études prospectives et randomisées sont encore nécessaires afin de comparer les protocoles de polychimiothérapie

dans le cadre de populations homogènes, et de nous éclairer dans nos recommandations aux propriétaires.

Une multitude d'autres protocoles de polychimiothérapie ont été établis, la plupart dérivés des protocoles CHOP, afin de traiter les lymphomes de haut grade. Bien qu'aucune étude standardisée n'ait été publiée à ce jour en médecine vétérinaire, aucun ne semble supérieur aux CHOP. Ainsi, comme en médecine humaine, les protocoles CHOP continuent de constituer le standard de soins des lymphomes de haut grade, associant efficacité et bonne tolérance clinique [1].

Il est à noter bien entendu certaines adaptations thérapeutiques possibles, selon le contexte clinique du patient traité, avec, par exemple, la substitution de la doxorubicine par une autre anthracycline (épirubicine ou mitoxantrone), du cyclophosphamide par le chlorambucil (notamment en cas de cystite hémorragique stérile), et de la vincristine par la vinblastine.

Protocoles mono-agents

Si les protocoles CHOP sont fréquemment indiqués lors de lymphomes de haut grade, il arrive régulièrement qu'ils ne soient pas retenus par les propriétaires. Il est alors possible de proposer des protocoles de monochimiothérapie. Les 2 principales molécules utilisées dans le cadre d'une monochimiothérapie sont la doxorubicine et la lomustine (CCNU). Chez le chien, elles sont administrées à raison de 1 séance toutes les 3 semaines, parallèlement à la prednisolone. Chez le chat, la doxorubicine s'administre également toutes les 3 semaines, mais la lomustine est, quant à elle, administrée toutes les 4 à 6 semaines.

Taux de réponse et pronostic

Les protocoles de polychimiothérapie de type CHOP ou COP sont associés aux meilleurs taux de réponse, ainsi qu'aux meilleures durées de rémission, pour la plupart des formes anatomiques de lymphome. Une liste non exhaustive des principaux taux de réponse et pronostics pour les lymphomes de haut grade est présentée dans le [tableau II](#). Le fait d'utiliser plusieurs molécules cytotoxiques dans le protocole de 1^{re} ligne permet de multiplier les mécanismes d'action à l'échelle cellulaire, et ainsi de limiter le risque de chimiorésistance. Avec les protocoles de monochimiothérapie, les taux et durées de réponse sont généralement inférieurs [1]. Par exemple, dans les lymphomes multicentriques canins d'immunophénotype B, la doxorubicine utilisée seule offre des taux de réponse relativement proches (78-84 %), mais pour des durées médianes de rémission de 3 à 5 mois seulement. Les protocoles mono-agents impliquent cependant moins d'hospitalisations pour l'animal, moins de contraintes logistiques et financières pour les propriétaires, et doivent donc leur être

présentés comme possible alternative aux protocoles de polychimiothérapie.

Un certain nombre de facteurs pronostiques ont été identifiés dans la littérature vétérinaire, majoritairement dans les études portant sur les lymphomes multicentriques canins. La forme anatomique du lymphome conditionne en premier lieu ce pronostic. Le 2^e facteur pronostique semblant le plus important est l'immunophénotype du lymphome, les lymphomes de type B étant associés à de meilleures durées de survie que les lymphomes T. Il est toutefois nécessaire de nuancer ce caractère pronostique de l'immunophénotype en fonction du sous-type morphologique du lymphome. Par exemple, les lymphomes de type Burkitt sont associés aux pronostics les plus sombres, et sont néanmoins d'immunophénotype B, comparativement au pronostic généralement favorable des lymphomes B diffus à grandes cellules. Les autres principaux facteurs pronostiques négatifs connus sont le stade clinique selon la classification OMS, la présence de signes cliniques généraux (sous-stade b), une anémie ou une hypercalcémie au moment du diagnostic, et une corticothérapie préalable de plus de 2 semaines. L'obtention d'une rémission clinique complète à la suite de la mise en place de la chimiothérapie est en revanche un facteur pronostique positif. En l'absence de facteurs pronostiques négatifs, il est possible d'espérer de plus longues durées de survie : une étude de 2011 s'est intéressée aux *long-term survivors*, des chiens diagnostiqués d'un lymphome multicentrique de haut grade ayant vécu plus de 2 ans après le diagnostic, avec une chimiothérapie. Ces chiens représentent environ 10 % des animaux traités, et sont tous atteints d'un lymphome d'immunophénotype B, avec pour la quasi-totalité d'entre eux une absence complète des facteurs pronostiques négatifs cités ci-dessus [4].

Il faut noter cependant qu'il existera toujours des cas particuliers, qui évolueront différemment du comportement attendu (dans le bon comme dans le mauvais sens), et que ces "indices" sur l'évolution probable du cancer sont à présenter avec prudence.

Chez le chat, le principal facteur pronostique favorable connu et identifié dans l'ensemble des études disponibles est l'obtention d'une rémis-

Tableau II. Taux de réponse et pronostic attendu des principales formes anatomiques de lymphomes de haut grade chez le chien et le chat.

	Études	Protocole utilisé	Taux de réponse (complète + partielle)	Durée de rémission (jours)	Survie globale (jours)
Chiens					
Multicentrique	B et T	MacDonald et al., 2005 Garrett et al., 2002	(L)-CHOP MW CHOP	206-282	309-397
	T	Rebhun et al., 2011 Purzycka et al., 2020	CHOP COP/CHOP/Autres	104-105	136-235
	B	Henriques et al., 2021 Wolf-Ringwall et al., 2020 Ponce et al., 2004	CHOP MW CHOP MW L-CHOP	120-225	206-510
Médiastinal	Moore et al., 2018	CHOP	93 %	144	194
Digestif	Sogame et al., 2018	(L)-CHOP/ (L)-COP/CCNU	56 %	86	13-144
Nasal	George et al., 2016	CHOP	83 %	ND	157
Rénal	Taylor et al., 2019	COP/CHOP	48 %	10	12
Chats					
Digestif	Bernardo Marques et al., 2024 Rau et al., 2016	COP/CHOP CCNU	42-65 %	132-148	108-131
Laryngé/trachéal	Rodriguez-Piza et al., 2023	COP/CHOP	100 %	909	909
Médiastinal	Fabrizio et al., 2014	COP/CHOP MW	95 %	ND	373
Nasal/nasopharyngé	Taylor et al., 2009	COP/autres	67-93 %	ND	116-358
Rénal	Williams et al., 2021.	L-CHOP/COP	60-75 %	ND	91-203

ND : non décrit.

sion clinique complète avec l'instauration de la chimiothérapie.

Protocoles de secours ou d'échappement

Comme indiqué précédemment, il est illusoire d'espérer la guérison d'un lymphome de haut grade. Une rechute est classiquement attendue à plus ou moins long terme. Il peut même arriver que cette récurrence ait lieu au cours du protocole de chimiothérapie ; on parle alors d'échappement du lymphome. Selon la motivation des propriétaires lors de cet événement, la mise en place d'un protocole de chimiothérapie de secours (ou protocole d'échappement) peut être proposée afin de tenter d'induire une nouvelle rémission clinique, et d'augmenter la durée de rémission globale et la durée de survie. Plusieurs protocoles de 2^e ligne sont décrits dans la littérature : lomustine seule, protocole LOPP (lomustine, vincristine, procarbazine, prednisolone), DMAC (dexaméthasone, melphalan, actinomycine D, cytosine arabinoside), utilisation de

mitoxantrone, de dacarbazine, etc. [1]. Les taux de réponse varient de 40 à 70 %. Généralement, les chances de réponse diminuent à chaque changement de protocole, du fait de la sélection de cellules tumorales de plus en plus chimio-résistantes. Le choix du protocole dépend de nombreux facteurs : disponibilité des molécules, législation, choix d'un protocole mono-agent ou multiagents, risque d'effets indésirables, coût, expérience du clinicien, etc.

Chez le chien, le recours à la lomustine est classiquement considéré en traitement de 2^e ligne (± en association avec la L-asparaginase et la prednisolone, pour un taux de réponse globale de 77 à 87 %), avant d'envisager éventuellement un protocole de type LOPP. Chez le chat, les protocoles de 2^e ligne sont beaucoup moins bien documentés que chez le chien.

Il convient de noter qu'en cas de réponse clinique durable obtenue avec un protocole CHOP (sans phase d'entretien), il est envisageable d'utiliser de nouveau un protocole CHOP lors de la rechute, dans le cadre d'une réinduction.

Une étude de 2011 a révélé un meilleur taux de réponse à un nouveau protocole CHOP de réinduction lorsque la 1^{re} rémission clinique avait persisté plus de 4 mois après l'arrêt de la chimiothérapie (89 % de réponse complète versus 67 %), et la durée de 2^e rémission était également meilleure (196 versus 118 jours) [5]. En cas de rechute rapide ou précoce (quelques semaines ou mois) après l'arrêt de la chimiothérapie, il est donc plutôt recommandé de passer à un protocole de 2^e ligne.

Cas particuliers et questions en suspens

L-asparaginase

La L-asparaginase est une enzyme comportant des propriétés anticancéreuses contre les tumeurs hématopoïétiques, sans constituer une molécule de chimiothérapie cytotoxique en tant que telle. Elle peut induire une réponse clinique lors de lymphomes de haut grade, mais de courte durée (entre 3 semaines et 2 mois). De plus, elle ne peut être utilisée qu'un nombre limité de fois chez le même animal, en raison d'une dégradation plus rapide de la molécule par le système immunitaire lors d'administrations répétées, et d'un risque d'hypersensibilité.

Elle peut être administrée au début d'un protocole de type COP ou CHOP (il s'agit du L du protocole L-COP ou L-CHOP), afin d'augmenter les chances de réponse clinique, principal facteur pronostique connu. Son utilisation ne fait cependant pas consensus dans ce contexte. Elle peut en revanche tout à fait être envisagée en lieu et place d'une chimiothérapie si cette dernière n'était pas considérée par les propriétaires, ou en début de protocole de secours, compte tenu de la plus grande difficulté à réinduire une rémission clinique lors d'une rechute.

Usage des corticoïdes lors de lymphomes de haut grade

Les corticoïdes peuvent induire l'apoptose des cellules hématopoïétiques cancéreuses par des mécanismes non encore totalement élucidés. Par conséquent, ils entraînent généralement une amélioration clinique rapide et significative des

animaux présentés pour un lymphome de haut grade. Les cellules tumorales vont néanmoins développer une résistance aux corticoïdes dans un délai assez court, et la mise sous corticoïdes seuls ne permet généralement pas d'améliorer durablement l'espérance de vie des animaux atteints (médiane de survie : 50 jours dans une étude récente portant sur des lymphomes multicentriques canins) [6]. La prednisolone est donc utilisée dans les principaux protocoles de chimiothérapie établis, ou seule à titre palliatif lorsque la chimiothérapie n'est pas retenue par les propriétaires.

Il est à noter qu'une corticothérapie préalable d'une durée supérieure à 2 semaines a été identifiée comme un facteur pronostique négatif dans des lymphomes multicentriques de haut grade chez le chien, probablement par sélection de cellules tumorales plus résistantes, entraînant une moins bonne réponse à la chimiothérapie. Ainsi, dans le cas où la chimiothérapie serait considérée par les propriétaires pour traiter un lymphome de haut grade, il est recommandé de ne pas instaurer de corticothérapie, dans la mesure du possible bien entendu (l'état clinique de l'animal pouvant nécessiter un traitement rapide dans certains cas).

Des études préliminaires suggèrent l'omission possible des corticoïdes dans le traitement de 1^{re} ligne des lymphomes multicentriques de haut grade canins, sans avoir d'impact négatif sur la durée de la 1^{re} rémission [7].

Cas des lymphomes du système nerveux central

Plus rare, cette forme de lymphome est associée aux pronostics les plus sombres, par son agressivité intrinsèque, et le peu d'efficacité des protocoles de chimiothérapie classiques dans cette localisation, en raison de la barrière hémato-méningée. Les principales molécules anticancéreuses ayant la capacité de franchir la barrière hémato-méningée sont la L-asparaginase, la lomustine et la cytosine arabinoside, dont l'association en un protocole de chimiothérapie a été décrite [8], avec de la prednisolone et de la vincristine parallèlement, mais pour un taux de réponse difficile à anticiper, et des durées de survie classiquement estimées entre 3 et 6 mois seulement.

Cas des lymphomes cutanés

Le lymphome cutané épithéliotrope T reste la forme de lymphome cutané la plus fréquente chez le chien, et peut souvent se présenter sous une forme diffuse ou multifocale, nécessitant un traitement systémique. Les recommandations de prise en charge thérapeutique diffèrent des autres formes de lymphome, avec le protocole associant lomustine et prednisolone (\pm L-asparaginase) semblant être celui qui permet d'obtenir les meilleurs taux de réponse (environ 70 à 80 %), cependant pour une durée très variable (2 mois à 2 ans). Dans ce cas particulier, l'utilisation de rétinoïdes par voie orale au domicile des propriétaires est également envisageable, notamment en cas de lésions peu sévères [9].

Traiter les lymphomes de stade clinique OMS V différemment ?

Selon la classification des lymphomes établie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les lymphomes sont répartis en 5 stades cliniques (I à V). Le stade clinique V est défini par un envahissement médullo-sanguin et/ou d'organes différents du foie, de la rate et des nœuds lymphatiques. Comme évoqué ci-dessus, ce stade clinique est associé à un pronostic plus réservé. L'envahissement médullaire en particulier pourrait être associé à une plus grande difficulté à obtenir une réponse complète et une normalisation du myélogramme. À l'heure actuelle, l'utilisation des protocoles CHOP reste recommandée lors d'un lymphome de haut grade de stade clinique V, mais la recherche de protocoles différents fait partie des perspectives en oncologie vétérinaire. Une étude de 2008 a notamment porté sur l'inclusion de cytosine arabinoside (AraC, administrée par voie i.v. en perfusion continue sur 5 jours consécutifs) à un protocole L-CHOP modifié, chez des chiens atteints d'un envahissement médullaire $> 20\%$ au myélogramme, et semble montrer de meilleurs taux de réponse avec AraC (réponse complète dans 89 % des cas versus 25 % sans AraC) et de meilleures médianes de survie (243,0 versus 72,5 jours). Il est donc possible, à l'avenir, que le traitement des lymphomes de haut grade de stade clinique OMS V soit abordé différemment [10].

Lymphomes de stade clinique OMS I

Ces lymphomes restent globalement rares chez le chien dans la forme ganglionnaire, où ils ne représentent que 8 % des cas. Ils sont caractérisés par l'infiltration d'un seul nœud lymphatique ou organe (hormis la moelle osseuse hématopoïétique). Le diagnostic d'un stade clinique OMS I implique un bilan de généralisation complet du lymphome afin d'exclure toute étendue à d'autres nœuds lymphatiques locorégionaux notamment (stade clinique OMS II dans ce cas), ou au foie, à la rate, au sang, etc. En cas de confirmation d'un stade I, la mise en place d'une modalité de traitement local peut être envisagée (chirurgie ou radiothérapie entre autres). Cependant, d'après l'expérience des auteurs, cette présentation est associée à une fréquente évolution multicentrique lors d'un lymphome ganglionnaire canin, menant à une progression tumorale malgré le traitement local du lymphome. Dans ce contexte, la mise en place d'une chimiothérapie, avec ou sans traitement local, est à discuter avec les propriétaires.

Lymphomes de bas grade

Certains lymphomes, à petites cellules et de bas grade histologique, se comportent de manière beaucoup moins agressive, et sont qualifiés d'indolents. Les plus répandus et connus sont sans nul doute les lymphomes digestifs félines à petites cellules T de bas grade. Ces formes de lymphomes existent également chez le chien, principalement en localisation ganglionnaire (lymphomes des zones T notamment) ou splénique (lymphomes des zones marginales entre autres). Ces lymphomes sont associés à des pronostics bien meilleurs que ceux de haut grade.

Leur prise en charge ne fait pas consensus en médecine vétérinaire. Compte tenu de leur caractère indolent, une surveillance clinique rapprochée, sans aucun traitement, est recommandée par certains auteurs. D'autres vont considérer la mise en place d'une chimiothérapie. Les protocoles "agressifs" de chimiothérapie décrits précédemment ne sont cependant pas associés à de bonnes réponses lors d'un lymphome de bas grade. En effet, leurs mécanismes d'action ciblent principalement les cellules à division rapide, non présentes dans ce cas. La chimiothérapie associant un agent alkylant, le chlorambucil,

à la prednisolone, administrée en continu par les propriétaires directement à leur domicile, semble la plus adaptée.

Conclusion

Comme dans toute démarche thérapeutique en oncologie vétérinaire, chaque prise en charge doit être personnalisée et adaptée au contexte du patient, de son propriétaire, au type de tumeur diagnostiquée, au stade clinique et aux éventuels syndromes paranéoplasiques ou maladies intercurrentes. Si la polychimiothérapie est souvent indiquée, elle doit être discutée à la lueur des options disponibles, du pronostic, ainsi que des limites de nos connaissances. Les nombreuses questions en suspens mettent en lumière ces limites, et doivent être gardées à l'esprit. Le traitement des lymphomes est un vaste sujet d'étude, enjeu de la médecine vétérinaire comme de la médecine humaine. Les anticorps monoclonaux, les vaccins antitumoraux, la greffe de cellules souches hématopoïétiques (\pm radiothérapie et chimiothérapie myéloablatrice) et les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire sont autant de pistes, pour certaines déjà largement utilisées chez l'Homme, qui pourront à terme faire évoluer notre traitement de ces tumeurs. ●

Savinien Le Roux et Franck Floch déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

POINTS CLÉS

- Les lymphomes de haut grade étant majoritairement considérés comme des maladies systémiques, la chimiothérapie est dans la plupart des cas indiquée. L'objectif avec la chimiothérapie est l'obtention d'une rémission clinique la plus durable possible, mais une rechute est classique à plus ou moins long terme.
- Les protocoles de polychimiothérapie de type CHOP offrent à l'heure actuelle les meilleurs taux de réponse et durées de rémission, dans la plupart des formes de lymphomes.
- Des protocoles alternatifs peuvent être proposés si les protocoles CHOP ne sont pas considérés par les propriétaires, ou comme protocoles de secours lors d'une rechute du lymphome.
- Dans de nombreux cas, le standard de soins n'est pas établi (lymphomes de stade OMS I ou V, lymphomes de bas grade, etc.), et nos connaissances sur les traitements des lymphomes évolueront sans aucun doute dans les prochaines années.

Références bibliographiques

1. Vail DM et al. Hematopoietic tumors. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2020.
2. Lautscham EM et al. Comparison of a CHOP-LAsp-based protocol with and without maintenance for canine multicentric lymphoma. *Vet Rec* 2017;180(12):303-3.
3. Vos N et al. A comparison of 12- and 19-week CHOP protocols using non-randomized, contemporaneous controls. *Vet Comp Oncol* 2019;17(3):276-84.
4. Marconato L et al. Predictors of long-term survival in dogs with high-grade multicentric lymphoma. *J Am Vet Med Assoc* 2011;238(4):480-5.
5. Flory AB et al. Evaluation of factors associated with second remission in dogs with lymphoma undergoing retreatment with a cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy protocol: 95 cases (2000-2007). *J Am Vet Med Assoc* 2011;238(4):501-6.
6. Rassnick KM et al. Survival time for dogs with previously untreated, peripheral nodal, intermediate- or large-cell lymphoma treated with prednisone alone: the Canine Lymphoma Steroid Only trial. *J Am Vet Med Assoc* 2021;259(1):62-71.
7. Zandvliet M et al. Prednisolone inclusion in a first-line multidrug cytostatic protocol for the treatment of canine lymphoma does not affect therapy results. *Vet J* 2013;197(3):656-61.
8. Treggiari E, Arrol LP. Clinical response to a lomustine/cytarabine-based chemotherapy protocol in a case of canine large granular lymphocyte T-cell lymphoma with spinal involvement. *Open Vet J* 2018;8(2):154-9.
9. Azuma K et al. Outcomes and prognostic factors in canine epitheliotropic and nonepitheliotropic cutaneous T-cell lymphomas. *Vet Comp Oncol* 2022;20(1):118-26.
10. Marconato L et al. Cytosine arabinoside in addition to VCAA-based protocols for the treatment of canine lymphoma with bone marrow involvement: does it make the difference? *Vet Comp Oncol* 2008;6(2):80-9.

La chimiothérapie autrement

Chemotherapy use in different ways

Franck Floch

AniCura TRIOVet, Rennes.

RÉSUMÉ

Outre son administration classique par voie intraveineuse dans un objectif cytotoxique, la chimiothérapie peut être utilisée de multiples façons en oncologie vétérinaire. Le vétérinaire praticien doit être informé des différentes indications, afin de proposer, lorsque cela est nécessaire, la forme de chimiothérapie la plus adaptée à l'animal souffrant d'un cancer, avec le consentement éclairé du propriétaire.

SUMMARY

In addition to its traditional intravenous administration for cytotoxic purposes, chemotherapy can be used in multiple ways in veterinary oncology. The veterinary practitioner must be informed of the different indications, in order to offer, when necessary, the form of chemotherapy most suited to the animal suffering from cancer, with informed consent from the owner.

MOTS-CLÉS

Chimiothérapie métronomique
Électrochimiothérapie
Chimiothérapie intracavitaire
Chimiothérapie radiosensibilisante
Mésothéliome
Microenvironnement tumoral

En tant que soignants, nous connaissons tous la chimiothérapie cytotoxique, classiquement administrée par voie intraveineuse, à dose maximale tolérée, en structure vétérinaire. Toutefois, au-delà de cette utilisation "conventionnelle", les agents anticancéreux peuvent être administrés selon d'autres modalités : chimiothérapie intracavitaire, chimiothérapie métronomique, électrochimiothérapie, et chimiothérapie radiosensibilisante. Dans cet article, nous vous proposons de passer en revue ces différentes modalités, de façon synthétique et non exhaustive, en insistant sur leurs mécanismes d'action, les aspects pratiques, leurs principales indications, et les résultats à en attendre.

La chimiothérapie intracavitaire

Définition

La chimiothérapie intracavitaire repose sur l'administration d'agents cytotoxiques, le plus souvent utilisés à dose maximale tolérée, dans l'une des 2 cavités que sont la cavité pleurale et

la cavité péritonéale. L'objectif est ainsi de délivrer l'agent anticancéreux à la concentration la plus élevée, directement au contact des lésions tumorales, afin d'accroître la cytotoxicité anti-tumorale.

Elle est principalement utilisée dans un cadre palliatif, dans l'objectif d'assécher un épanchement de nature tumorale, lorsqu'une prise en charge plus spécifique ou définitive (c'est-à-dire chirurgie ou radiothérapie) n'est pas envisageable.

Indications

La chimiothérapie intracavitaire est indiquée pour la prise en charge des épanchements tumoraux chez le chien et chez le chat, représentant respectivement 18 et 25 % de l'ensemble des épanchements dans ces 2 espèces. Il s'agit principalement des mésothéliomes, des carcinosarcomes, des sarcomatoses et, dans une moindre mesure, des lymphomatoses [1, 2].

Les mésothéliomes correspondent à des tumeurs primitives des séreuses, dont la localisation peut être pleurale, péricardique ou péritonéale.

Keywords

*Metronomic chemotherapy
Electrochemotherapy
Intracavitary chemotherapy
Radiosensitizing chemotherapy
Mesothelioma
Tumor microenvironment*

Référence de l'article :

Méd Chir Anim – Anim Cie
2024;14:69-79.



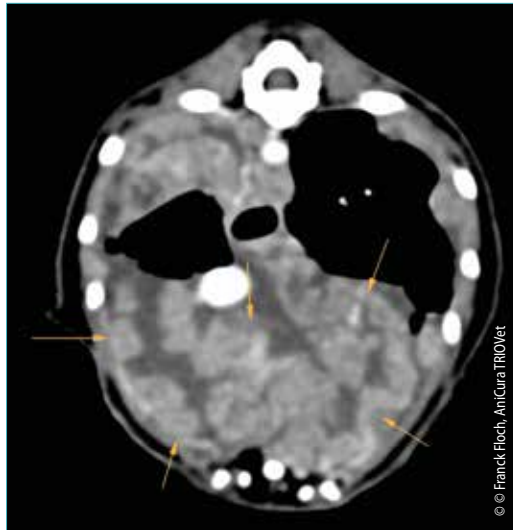


Figure 1. Coupe transversale d'un examen tomodensitométrique du thorax chez un chat révélant un épaississement diffus marqué et irrégulier des plèvres viscérale et pariétale (flèches orange), dans un contexte de carcinomatose pleurale liée à un carcinome pulmonaire primitif.

Les carcinomatoses et sarcomatoses correspondent à des tumeurs "secondaires" des séreuses, et résultent de la pénétration directe d'une séreuse par les cellules tumorales, d'un essaimage de cellules tumorales lors d'un saignement tumoral intracavitaire, ou d'une extension métastatique avec obstruction et rupture des capillaires sanguins et vaisseaux



Figure 2. Radiographie thoracique de profil avec identification de 2 cathéters pleuraux chez un chien souffrant d'un épanchement pleural carcinomateux.

lymphatiques, puis exfoliation des cellules tumorales et implantation sur la séreuse. De nombreux types tumoraux peuvent occasionner une carcinomatose ou une sarcomatose, mais nous retiendrons en priorité, pour les carcinomatoses, les carcinomes pulmonaires (**figure 1**), mammaires, digestifs et des annexes (intestins, voies biliaires, pancréas), et les carcinomes urogénitaux (ovaire, prostate, rein, vessie) ; pour les sarcomatoses, les hémangiosarcomes et les ostéosarcomes.

Ces tumeurs se présentent généralement sous la forme de nodules et/ou de masses multifocaux, avec un épaississement diffus, irrégulier et multifocal de la séreuse, et un épanchement associé.

Réalisation pratique

Les principaux agents anticancéreux pouvant être utilisés chez le chat sont le carboplatine (200-240 mg/m²), et chez le chien le cisplatine (50-60 mg/m², avec diurèse forcée nécessaire), le carboplatine (250-300 mg/m²), la mitoxantrone (5-6 mg/m²), et le 5-fluorouracile (150-200 mg/m²) [1, 2].

L'agent anticancéreux utilisé doit être dilué dans un volume suffisant de sérum physiologique stérile, afin de garantir une exposition correcte de l'ensemble de la séreuse à cet agent, tout en évitant d'induire une gêne ou des signes cliniques imputables à un volume trop important. Ainsi, il est classiquement recommandé de diluer l'agent anticancéreux dans 250 mL/m² de NaCl 0,9 % lors d'une administration intrapleurale, et dans 1000 mL/m² lors d'une administration intrapéritonéale. Le volume à injecter doit ensuite être réchauffé à 37 °C avant administration. L'épanchement tumoral doit être vidangé au maximum avant l'administration de la chimiothérapie intracavitaire [1].

L'administration peut s'effectuer sous contrôle échographique, à l'aide d'un cathéter correctement inséré de façon aseptique sur animal sédaté ou, préférentiellement, via un drain (utilisé de façon temporaire et rapidement retiré après administration) ou un cathéter pleural (PleuralPort®), pour plus de sécurité (**figure 2**). Il convient de s'assurer qu'aucune lésion (brèche, perforation, etc.) n'a été causée aux différents organes lors de la mise en place de

ces dispositifs. L'agent cytotoxique est ensuite administré pendant 5 à 15 minutes, de façon continue, avec rinçage de la tubulure à l'aide de sérum physiologique avant et après. À la suite de l'administration, il est recommandé de faire rouler délicatement l'animal pendant quelques minutes, afin d'exposer l'ensemble de la séreuse à l'agent anticancéreux, et ainsi d'éviter que celui-ci ne s'accumule en région déclive par gravité.

En cas de réponse clinique favorable, des administrations en respectant un intervalle de 3 à 4 semaines sont recommandées (intervalle de 1 à 2 semaines lors de l'utilisation du 5-fluorouracile), avec la possibilité d'un relais par une chimiothérapie conventionnelle par voie intraveineuse.

Les effets indésirables attendus restent similaires à ceux observés lors de l'administration des agents anticancéreux par voie intraveineuse (toxicité non spécifique hématologique et gastro-intestinale ± toxicité spécifique), souvent d'intensité faible à modérée, nécessitant a minima un suivi de la numération-formule sanguine et de la fonction rénale. Toutefois, l'administration intracavitaire peut entraîner une douleur (souvent liée au volume injecté), une irritation chimique de la séreuse, et des complications septiques [1]. Le cas d'un chien ayant présenté des arythmies ventriculaires lors de l'administration intrapleurale de cisplatine est documenté dans la littérature, ce qui peut justifier une administration sous contrôle électrocardiographique.

Résultats et pronostic

La 1^{re} étude décrivant l'utilisation de la chimiothérapie intracavitaire en médecine vétérinaire date de 1991 ; elle expose l'administration de cisplatine chez 6 chiens atteints d'un mésothéliome pleural (n = 3) ou d'une carcinomatose péritonéale (n = 3) [1]. Un contrôle de l'épanchement tumoral est rapporté chez 4 des 6 chiens, pour des durées allant de 255 à plus de 807 jours. Une seule administration de cisplatine a été nécessaire pour obtenir une régression complète de l'épanchement chez ces 4 chiens.

Les études disponibles par la suite sont peu nombreuses, et reposent sur de petites cohortes de chiens et de chats (tableau).

Ainsi, de façon synthétique, la mise en place d'une chimiothérapie intracavitaire a un effet favorable sur le pronostic lors d'un épanchement tumoral chez le chien, a fortiori lors de l'obtention de sa régression complète et rapide, tandis que le pronostic reste beaucoup plus sombre lors d'une carcinomatose chez le chat.

Limites

Il est estimé qu'une diffusion de l'agent anticancéreux à concentration élevée est probable sur une profondeur d'environ 3 mm (donnée émanant d'une étude avec l'utilisation de cisplatine chez le rat) [1]. Ainsi, la chimiothérapie intracavitaire seule n'est pas recommandée en 1^{re} intention pour le traitement de lésions tumo-

Tableau. Résultats des principales études relatant le recours à une chimiothérapie intracavitaire chez le chien et le chat.

	Types tumoraux	Médiane de survie Non traités	Médiane de survie Traités	p
Chiens				
Charney et al., 2005 (n = 19)	Mésothéliomes, carcinomatoses, sarcomatoses	25 jours (n = 7)	332 jours (n = 12)	< 0,0001
Moberg et al., 2022 (n = 34)	Mésothéliomes	29 jours (n = 9)	234 jours (n = 25)	0,001
Lajoinie et al., 2022 (n = 40)	Mésothéliomes	74 jours (n = 13)	366 jours (n = 27)	< 0,001
Itoh et al., 2021 (n = 7)	Tumeurs ovariennes (adénocarcinomes et tumeurs de la granulosa)		De 617 à 1840 jours (n = 7)	
Chats				
Sparkes et al., 2005 (n = 1)	Mésothéliome pleural		120 jours (n = 1)	
Yakunina et al., 2011 (n = 6)	Carcinomatoses pleurales		18 jours (n = 6)	
Floch et al., 2020 (n = 8)	Carcinomatoses pleurales		8 jours (n = 8)	

rales volumineuses, impliquant sans doute une cytoréduction chirurgicale préalable, afin d'optimiser son efficacité. Toutefois, les données pharmacocinétiques sont rares et clairement insuffisantes ; une étude en médecine humaine relate un délai de résorption du cisplatine de 4 heures lors d'une administration par voie intracavitaire [1].

De nombreuses limites sont malheureusement inhérentes au caractère rétrospectif de l'ensemble des études publiées à ce jour en médecine vétérinaire, avec des procédures diagnostiques variables (examens d'imagerie médicale, diagnostic cytologique ne permettant pas toujours de distinguer un mésothéliome d'une carcinomatose, etc.), des protocoles de chimiothérapie non standardisés (volumes de dilution, types et doses d'agents anticancéreux, administration intracavitaire seule versus en association à une chimiothérapie intraveineuse, dispositifs utilisés pour l'administration, etc.), et une évaluation de la réponse clinique aléatoire et variable.

Enfin, la présence d'autres sites métastatiques lors d'une carcinomatose et d'une sarcomatose peut avoir un impact global, la chimiothérapie intracavitaire seule étant alors insuffisante pour la prise en charge de la maladie tumorale globale (nécessitant d'autres traitements par voie systémique).

La chimiothérapie métronomique

Définition et principes d'action

La chimiothérapie métronomique consiste en l'administration continue, à faible dose, de façon quotidienne et par voie orale, d'un agent anticancéreux [3]. À l'inverse de la chimiothérapie à dose maximale tolérée, la chimiothérapie métronomique n'exerce pas d'effet cytotoxique propre notable sur les cellules tumorales, mais agit principalement sur le microenvironnement tumoral. Elle permet d'éviter les intervalles de temps nécessaires entre les séances pour la réparation des tissus sains lors d'une chimiothérapie cytotoxique, avec une facilité d'administration, un coût souvent moindre et des effets indésirables moins fréquents [3].

La chimiothérapie métronomique exerce son action anticancéreuse par différents mécanismes. Premièrement, elle agit par effet antiangiogénique, limitant par différents mécanismes complexes l'angiogenèse tumorale [3].

Deuxièmement, la chimiothérapie métronomique contribue à restaurer l'immunité antitumorale, par régulation à la baisse des lymphocytes T régulateurs, fréquemment observés en concentration élevée dans le microenvironnement tumoral, et à l'origine de la production de cytokines immunosuppressives et d'une inhibition de l'immunité médiée par les lymphocytes T CD4+, CD8+, et les cellules NK [3].

Troisièmement, la chimiothérapie métronomique peut exercer, dans une moindre mesure, un effet sur la dormance tumorale (induction d'un état de dormance tumorale), un effet cytotoxique faible sur les cellules tumorales elles-mêmes et les cellules souches cancéreuses, et enfin, un effet négatif sur l'inflammation péri-tumorale et sur la production de prostaglandines (notamment la PGE2, présentant un net effet protumoral) [3].

Indications

À ce jour, les indications de la chimiothérapie métronomique semblent nombreuses, mais restent encore non formalisées ou consensuelles, et dépendent beaucoup des habitudes et de l'expérience des oncologues. Il convient toutefois de préciser que cette modalité ne doit en aucun cas se substituer systématiquement à la chimiothérapie cytotoxique lorsque cette dernière est indiquée.

Parmi les principales indications, nous pouvons citer, entre autres : les tumeurs de stade clinique avancé et/ou métastasées, dans un cadre palliatif ; les sarcomes des tissus mous canins non opérables ou incomplètement retirés chirurgicalement ; les tumeurs de bas grade histologique ou d'évolution clinique indolente ; concomitamment ou en relais d'une chimiothérapie à dose maximale tolérée dans le cadre de la prise en charge d'une tumeur maligne à fort risque métastatique ; les tumeurs ayant échappé aux traitements conventionnels ; les tumeurs pour lesquelles aucun standard de soins n'est documenté [3, 4].

Lors du traitement d'une tumeur macroscopique, dans un cadre palliatif, une stabilisation à régression partielle est observée dans 30 à 67 % des cas, tous types tumoraux confondus.

Réalisation pratique

La mise en place d'une chimiothérapie métronomique repose fondamentalement sur l'association d'un anti-inflammatoire non stéroïdien anti-COX-2 et d'un agent alkylant [3].

Concernant l'anti-inflammatoire, aucun consensus n'existe quant à la molécule de choix, et les études rapportent par conséquent le recours au piroxicam, au méloxicam, au firocoxib ou au robénacoxib, entre autres, aux doses usuelles.

Concernant l'agent alkylant, le cyclophosphamide (15 mg/m² p.o. × 1/j) et le chlorambucil (4-8 mg/m² p.o. × 1/j ou tous les 2 jours) sont les 2 molécules les plus documentées, avec de rares études rapportant l'utilisation de la lomustine.

À cette association agent alkylant et anti-inflammatoire anti-COX-2 peuvent être ajoutées d'autres molécules (thalidomide, metformine, tamoxifène, doxycycline, lansoprazole, rapamycine, masitinib ou tocéranib, etc.), dont le bénéfice reste encore incertain, et dont le recours dépend principalement de l'expérience du clinicien et de la législation en vigueur dans le pays de prescription [3].

Cette chimiothérapie métronomique est administrée quotidiennement, par voie orale, par les propriétaires eux-mêmes à leur domicile, hors cadre réglementaire et d'hospitalisation, en portant des gants à usage unique et sans ouvrir les gélules ou les capsules pour l'administration de l'agent alkylant. Celui-ci doit être stocké dans un endroit sec et à l'abri de la lumière, dans un flacon ou une boîte clairement identifié, et administré par une personne "non à risque" (les personnes mineures, les femmes enceintes ou allaitantes, et les personnes immunodéprimées ne doivent ni manipuler les flacons ni administrer les produits).

Cette forme de chimiothérapie est, en général, administrée sur le long terme, pour une durée minimale de 6 mois, à moduler selon la tolérance et l'observance du traitement, et l'effet anti-

cancéreux observé. Il convient toutefois de noter qu'un délai minimal de 4 semaines d'administration est a minima nécessaire pour obtenir une efficacité optimale. Un suivi clinique et sanguin (numération-formule sanguine, fonction rénale) régulier est indispensable, parallèlement au suivi de la maladie tumorale et au bilan d'extension par imagerie médicale.

Effets indésirables

Les effets indésirables sont globalement moins fréquents et moins marqués qu'avec la chimiothérapie cytotoxique [3]. Une toxicité gastro-intestinale est rare (ponctuellement rapportée avec le chlorambucil), et préférentiellement attribuée à l'anti-inflammatoire non stéroïdien si celui-ci est administré dans le cadre du protocole. De même, une toxicité rénale peut être observée avec l'administration d'un anti-inflammatoire à long terme, mais le cyclophosphamide et le chlorambucil ne présentent pas de néphrotoxicité spécifique (rares cas de syndromes de Fanconi décrits chez le chat avec le chlorambucil). En cas de toxicité gastro-intestinale ou rénale, un arrêt de l'anti-inflammatoire ou un allongement de l'intervalle de son administration est recommandé.

Une toxicité hématologique peut être observée avec l'administration chronique d'un agent alkylant, notamment une neutropénie ou une thrombopénie, renforçant la nécessité d'un suivi hématologique régulier en cours de traitement [5]. Les thrombopénies ne sont pas rares, rapportées dans 10 à 50 % des cas, survenant le plus souvent dans un délai médian de 7 à 13 mois, plus volontiers à des doses plus élevées (notamment lors du recours au chlorambucil). En cas de confirmation d'une thrombopénie, une interruption de l'agent alkylant est recommandée, ces thrombopénies pouvant être irréversibles ou nécessiter plusieurs mois avant de se résoudre [5].

L'autre effet indésirable notable est une cystite hémorragique stérile (cf. article *Effets indésirables, les connaître, les anticiper, les gérer*, p. 29) liée au cyclophosphamide chez le chien (très rare chez le chat) [3, 4]. Cette cystite hémorragique stérile est rapportée dans environ 10 à 32 % des cas, et survient généralement après au moins 4 mois d'administration [3]. Elle peut être

prévenue par l'administration concomitante de furosémide 0,5-1,0 mg/kg/j, avec une attention particulière portée au suivi de la fonction rénale en cas d'utilisation d'un anti-inflammatoire lors du protocole de chimiothérapie métronomique. Une résolution de la cystite hémorragique stérile est attendue dans près de 95 % des cas, parfois sous 1 à 4 mois, avec l'utilisation possible d'antalgiques, d'antispasmodiques, d'anti-inflammatoires, voire d'instillations intravésicales en ultime recours.

L'électrochimiothérapie

Définition et principes d'action

L'électrochimiothérapie est une technique de description assez récente en médecine vétérinaire, documentée pour la 1^{re} fois en 1997 chez le chat et en 2001 chez le chien. Elle repose sur le principe de l'électroporation ou de l'électroperméabilisation, par application d'impulsions électriques brèves et de forte intensité, permettant d'obtenir une perméabilisation transitoire et réversible des membranes cellulaires [6-8].

Préalablement à l'application de ces impulsions électriques, un agent anticancéreux est administré par voie intraveineuse, intralésionnelle, ou in situ (marges chirurgicales). L'association électroporation (agent physique) et chimiothérapie (agent chimique) permet ainsi une meilleure pénétration de l'agent anticancéreux au sein du cytoplasme des cellules tumorales, donc une facilitation de son effet cytotoxique par dommages cellulaires directs et apoptose [6-8]. On estime ainsi, pour la bléomycine, que son action cytotoxique est multipliée par 700 lorsqu'elle est administrée en association avec une technique d'électroporation.

Parallèlement à cet effet, d'autres mécanismes d'action sont impliqués dans l'effet anticancéreux de l'électrochimiothérapie : destruction de la vascularisation tumorale par effet similaire sur les cellules endothéliales (perméabilisation des membranes cellulaires) ; diminution du flux sanguin local pendant 24 heures, permettant d'assurer une concentration élevée en agent anticancéreux dans le microenvironnement tumoral ; stimulation de l'immunité antitumorale par relargage d'antigènes tumoraux dans le milieu extracellulaire lors de la mort des cellules tumorales [6-8].

Indications

Initialement, l'électrochimiothérapie est principalement indiquée dans le traitement de tumeurs cutanées ou sous-cutanées superficielles, de petite taille, non opérables dans des conditions carcinologiques, ou pour le traitement de marges chirurgicales lors d'une exérèse préalable étroite ou incomplète. Cette modalité contribue donc à assurer un contrôle tumoral local optimal, dans l'objectif de prévenir une récurrence locale, lorsqu'une reprise chirurgicale plus agressive et/ou une radiothérapie externe ne sont pas envisageables.

Plus récemment, le développement d'électrodes spécifiques permet d'envisager le traitement de tumeurs buccales, des cavités nasales, du tractus urinaire et de tumeurs internes ou profondes.

En revanche, bien que cette modalité intègre l'utilisation d'agents anticancéreux, son impact sur la prévention et la prise en charge du risque métastatique est faible.

Réalisation pratique

Les 2 principaux agents anticancéreux documentés lors d'électrochimiothérapie chez le chien et le chat sont la bléomycine et le cisplatine, 2 molécules lipophobes. La bléomycine s'administre à la dose de 10 à 30 mg/m² par voie intraveineuse et de 1,5 à 3,0 mg/cm³ par voie intralésionnelle, tandis que le cisplatine s'administre à la dose de 0,5 mg/cm² ou 1 mg/cm³ par voie intralésionnelle. Un délai suffisant est nécessaire entre l'administration de l'agent anticancéreux et l'application des impulsions électriques, en général 2 à 5 minutes lors d'une administration intralésionnelle et 8 minutes en cas d'administration intraveineuse. Il convient de noter que l'administration par voie intraveineuse est privilégiée, car elle permet, d'une part, une répartition plus homogène de l'agent cytotoxique au sein de la zone anatomique à traiter et, d'autre part, elle réduit l'exposition et les risques de contamination du personnel soignant et de l'environnement de travail [6, 7].

Les impulsions électriques sont générées par un électropulsateur, qui contient un logiciel de contrôle assurant le pilotage des impulsions. Ce dispositif est relié, d'une part, à une double pédale de commande, laquelle permet le chargement et

le contrôle de l'envoi des impulsions et, d'autre part, à l'électrode (plate, de contact, à aiguilles, etc.), qui délivre les impulsions sur la zone de traitement. Les paramètres des impulsions délivrées varient selon le type d'électrode utilisé, qui lui-même varie en fonction du contexte dans lequel est prescrite l'électrochimiothérapie (figures 3A et 3B).

Chaque séance doit être réalisée sous anesthésie générale de courte durée, idéalement sous contrôle ECG, avec une gestion optimale de la douleur (anti-inflammatoires non stéroïdiens, morphiniques, etc.). L'administration d'antihistaminiques est recommandée lors du traitement de mastocytomes afin de limiter le risque de dégranulation. La zone à traiter est tondu, désinfectée, puis du gel échographique stérile est appliqué localement afin de permettre une meilleure conduction des impulsions électriques, selon un champ électrique homogène. Des marges latérales de 0,5 à 1,0 cm sont classiquement incluses dans la zone de traitement, modulables selon le type tumoral et son agressivité locale. Un traitement d'une durée moyenne de 20 minutes est en général attendu, à moduler selon la surface de la zone à traiter.

Une hospitalisation réglementaire de 24 heures doit être respectée après une séance d'électrochimiothérapie. Des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont administrés pendant 7 à 10 jours après chaque séance, afin de prendre en charge les effets indésirables locaux d'ordre inflammatoire classiquement attendus. Le port d'une collerette et la réalisation de soins locaux sur le site de traitement (corps gras, crème hydratante, aloe vera, etc.) sont préconisés. S'ensuivent alors une phase de nécrose tumorale dans un délai de 2 semaines, puis une phase de cicatrisation, pouvant nécessiter plusieurs semaines. Des contrôles cliniques réguliers en consultation sont alors recommandés pendant cette phase (à intervalles de 1 à 2 semaines).

Le nombre de séances devant être réalisées est largement dépendant du contexte dans lequel l'électrochimiothérapie est utilisée, et varie, selon les études, entre 1 et 9 séances. Le plus souvent, un intervalle de 7 à 14 jours est respecté entre 2 séances. Une nouvelle séance peut également être considérée lors d'une récurrence locale avérée survenant à distance du 1^{er} traitement.

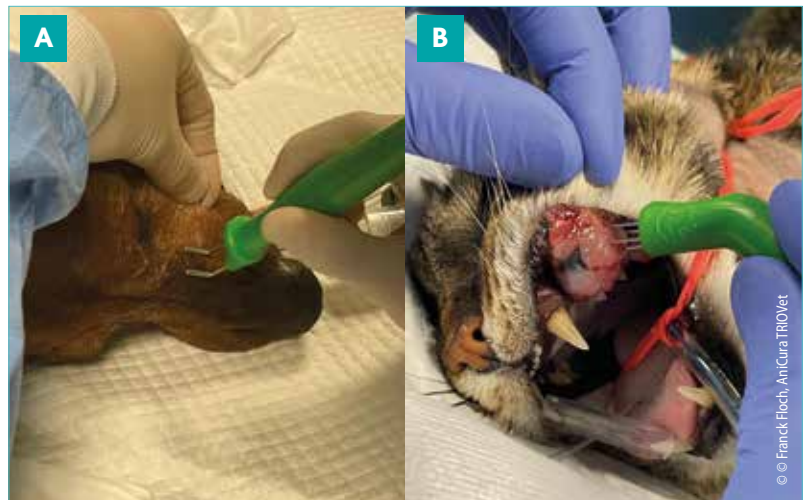


Figure 3. Traitement par électrochimiothérapie d'un mastocytome cutané du chanfrein d'exérèse chirurgicale incomplète chez un chien avec une électrode de contact (A), et d'un mélanome malin buccal peu pigmenté chez un chat avec une électrode à aiguilles (B).

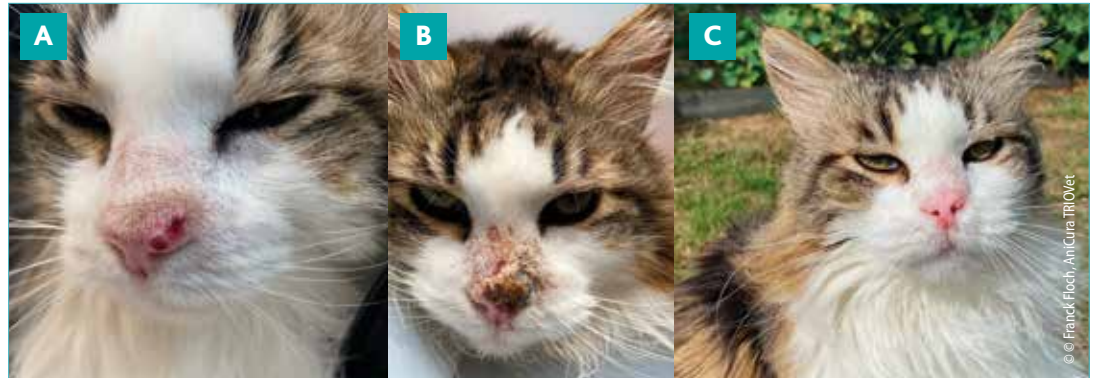
Résultats attendus et pronostic

Les indications de l'électrochimiothérapie en oncologie vétérinaire sont larges, et seuls quelques exemples principaux sont donnés ci-dessous. En synthèse, des taux de réponse supérieurs à 80 % sont rapportés dans la majorité des études disponibles, avec des réponses significativement plus importantes lorsque le cisplatine et la bléomycine sont couplés à une électroporation (versus injection intralésionnelle seule).

Toutefois, il faut noter l'absence de larges études comparatives avec la radiothérapie ou la chirurgie. Cette absence est problématique car les indications se recouvrent le plus souvent, et les données de la littérature à disposition pour la radiothérapie ou la chirurgie sont fréquemment davantage étayées. En effet, le rapport coût/bénéfice clinique, la faible morbidité en comparaison avec la chirurgie et la faible disponibilité de la radiothérapie soulignent la nécessité de telles études afin de démocratiser l'électrochimiothérapie.

Traitement de tumeurs macroscopiques

Chez le chat, la principale indication consiste à traiter les carcinomes épidermoïdes UV-induits de la face (paupières, truffe, pavillons auriculaires), pour un taux de réponse de 80,0 à 97,3 %, et une durée de survie sans progression locale de 13,0 à 30,5 mois (figures 4A-4C, p. 76) [7].



Figures 4. Évolution d'un carcinome épidermoïde infiltrant de la truffe chez un chat, pris en charge par électrochimiothérapie avec une électrode de contact (1 séance réalisée). **A.** Aspect au diagnostic. **B.** Aspect 24 jours après la séance (phase croûteuse). **C.** Aspect 1 an après la séance (rémission clinique complète persistante).

Bien que cette modalité puisse être indiquée pour le traitement de tumeurs de tous stades cliniques, une meilleure durée de survie sans progression est attendue lors du traitement de tumeurs précoces et/ou de petite taille [7].

Chez le chien, le traitement de carcinomes épidermoïdes cutanés par électrochimiothérapie avec ou sans chirurgie induit un taux de réponse globale de 90,9 %. En outre, le traitement de nombreux autres types tumoraux cutanés, sous-cutanés ou superficiels (mastocytomes, sarcomes, tumeurs périanales, mammaires, etc.), lorsque les tumeurs sont de petite taille et de localisation difficile (tête, membres), est décrit avec des résultats parfois encourageants, sous réserve d'un bilan d'extension initialement permissif.

Enfin, l'électrochimiothérapie est ponctuellement documentée pour le traitement de formes localisées de lymphomes canins et félines.

Traitement de tumeurs buccales

Chez le chien, plusieurs études décrivent le traitement de tumeurs orales par électrochimiothérapie, incluant des plasmocytomes, des carcinomes épidermoïdes non amygdaliens, et des mélanomes malins, étant donné la complexité du geste chirurgical pour le traitement carcinologique de telles tumeurs [8].

Un taux de réponse de 100 % (régression complète) est rapporté pour les plasmocytomes.

Concernant les mélanomes malins, un taux de réponse de 89,5 à 100 % est rapporté pour les

tumeurs de stades OMS I (< 2 cm) et II (2-4 cm), avec une durée de survie sans progression de 7 à 11 mois. Le taux de réponse est nettement moins satisfaisant pour les tumeurs plus volumineuses, et lorsqu'une ostéolyse sous-jacente est présente (ce qui est régulièrement le cas en pratique).

Enfin, pour les carcinomes épidermoïdes non amygdaliens, un taux de réponse de 90,9 % est rapporté, avec une régression complète systématiquement observée lors de tumeurs inférieures à 2 cm, situation assez rare et dans ce cas le plus souvent sans ostéolyse sous-jacente.

Traitement de marges chirurgicales

Chez le chien, l'électrochimiothérapie a été étudiée dans la prévention de la récurrence locale des mastocytomes cutanés et des sarcomes des tissus mous incomplètement retirés chirurgicalement, en alternative à une reprise chirurgicale plus large ou à une radiothérapie externe. Bien que la plupart des études disponibles ne disposent pas d'un groupe témoin, les résultats préliminaires sont encourageants.

L'électrochimiothérapie semble donc constituer une alternative thérapeutique intéressante aux modalités plus conventionnelles (chirurgie, radiothérapie) dans la prévention du risque de récurrence locale.

Traitement de tumeurs internes

Récemment, le traitement de thymomes, de tumeurs vésicales (carcinomes urothéliaux), de méningiomes et de tumeurs des cavités nasales a été documenté chez le chien sous contrôle de l'imagerie médicale, mais d'autres études sont

nécessaires avant de pouvoir le recommander en pratique courante.

Effets indésirables

Les effets indésirables systémiques liés à la chimiothérapie sont rares à inexistantes, étant donné la faible posologie des agents anticancéreux utilisés, et leur concentration maximale au sein du microenvironnement tumoral par diminution de la vascularisation locale [7, 8].

Les effets indésirables locaux sont en revanche fréquents (70 à 90 % des cas), initialement d'ordre inflammatoire (érythème, chaleur, douleur, œdème), survenant rapidement après l'application des impulsions électriques, et se résolvant habituellement dans un délai de 10 à 14 jours avec un traitement adéquat (collerette, soins locaux, anti-inflammatoires, antibiotiques si besoin). Ces effets indésirables sont en général de grade faible, transitoires et réversibles. Toutefois, certains peuvent parfois être marqués, allant jusqu'à la nécrose cutanée extensive, nécessitant une cicatrisation par seconde intention ou un parage chirurgical [7, 8].

Selon la localisation anatomique traitée, les effets indésirables locaux peuvent induire des troubles respiratoires (étarnements, jetage, obstruction des voies respiratoires supérieures), digestifs (ptyalisme, dysphagie, ténésme fécal), voire généraux (dysorexie, anorexie, abattement, boiterie, etc.), pouvant nécessiter une prise en charge multimodale avec analgésiques, orexigènes et pose d'une sonde de réalimentation. Notamment, lors du traitement de carcinomes épidermoïdes de la truffe chez le chat, une dysorexie ou une anorexie pendant une période de 2 à 5 jours n'est pas rare [7, 8].

La chimiothérapie radiosensibilisante

Définition et principes d'action

La chimiothérapie utilisée dans un cadre radiosensibilisant est à ce jour très peu documentée en médecine vétérinaire. Elle repose sur l'administration d'un agent anticancéreux par voie intraveineuse, en général à dose réduite par comparaison à la dose maximale tolérée,

parallèlement à un protocole de radiothérapie externe, dans l'objectif de "sensibiliser" les cellules tumorales à l'effet des radiations ionisantes et d'accroître le contrôle tumoral local, sans augmenter le risque d'effets indésirables locaux ou systémiques [9, 10].

En médecine humaine, la dose "radiosensibilisante" d'un agent anticancéreux est en moyenne évaluée à 50 % de la dose "conventionnelle" (dose cytotoxique).

Les mécanismes conduisant à l'effet radiosensibilisant restent mal connus; ils se concentrent majoritairement sur l'hypoxie cellulaire (les cellules hypoxiques étant naturellement plus radiorésistantes), mais également sur la destruction de cellules tumorales micrométastatiques au sein du champ d'irradiation, la diminution de la masse tumorale globale (favorisant la bonne vascularisation et la réoxygénation du tissu tumoral) et l'inhibition de la prolifération cellulaire, du processus de repopulation cellulaire post-radiothérapie et des mécanismes de réparation cellulaire (dommages létaux et sublétaux de l'ADN induits par la radiothérapie) [9, 10].

Indications

La chimiothérapie radiosensibilisante est principalement indiquée, en association avec un protocole de radiothérapie, dans l'objectif d'améliorer le contrôle tumoral local de tumeurs non opérables et/ou agressives présentant un risque élevé de récurrence locale. Elle est notamment documentée pour la prise en charge thérapeutique de carcinomes agressifs de la tête et du cou : carcinomes épidermoïdes buccaux félins, carcinomes oropharyngés canins et félins et carcinomes des cavités nasosinusales chez le chien [9, 10].

Réalisation pratique

Les principales molécules documentées en tant qu'agents radiosensibilisants sont le carboplatine, le cisplatine (chez le chien uniquement) et la gemcitabine. Toutefois, la gemcitabine n'est pas recommandée en raison d'effets indésirables locaux et hématologiques (neutropénie) non acceptables rapportés dans une étude [9, 10]. De même, l'utilisation du cisplatine a été largement abandonnée au profit du carboplatine.

L'administration de l'agent radiosensibilisant est réalisée juste avant l'une des séances du protocole de radiothérapie, en général entre 20 minutes et 2 heures au préalable [9, 10]. Elle se déroule de façon classique, par voie intraveineuse, selon les recommandations habituelles.

Toutefois, il convient de noter que la posologie optimale des agents radiosensibilisants et le délai optimal entre leur administration et la réalisation de la séance de radiothérapie restent non déterminés en oncologie vétérinaire.

Résultats attendus

Dans l'indication des carcinomes épidermoïdes buccaux félines, tumeurs localement agressives et présentant un taux très élevé de récurrences locales (jusqu'à 86 % des cas), l'ajout de carboplatine à visée radiosensibilisante à un protocole de radiothérapie fractionnée et accélérée (14 fractions de 3,5 Gy, à raison de 2 fractions/j, sur 9 jours consécutifs, pour une dose totale de 49 Gy) a permis d'obtenir une réponse clinique dans 74 % des cas (52 % de régression complète et 22 % de régression partielle), pour une médiane de survie globale de 163 jours, comparativement à une médiane de survie de 86 jours seulement pour le même protocole de radiothérapie sans chimiothérapie radiosensibilisante [9]. Dans cette même indication, l'association d'une radiothérapie externe hypofractionnée (6 × 6 Gy) et d'une chimiothérapie radiosensibilisante à base de gemcitabine (25 mg/m² i.v. × 2/sem) documente une réponse clinique de 75 % pour une médiane de survie de seulement 111,5 jours.

Une autre étude incluant 3 chiens et 5 chats atteints d'un carcinome épidermoïde oropharyngé, traités par radiothérapie accélérée (14 × 3,5 Gy sur 9 jours) et carboplatine à visée radiosensibilisante, a permis d'obtenir une rémission clinique complète chez 7 d'entre eux (1 chat en rémission partielle), ce qui suggère le potentiel bénéfique de cette approche [10].

Dans l'indication des carcinomes des cavités nasales chez le chien, une chimiothérapie radiosensibilisante à base de carboplatine ou de cisplatine ne semble pas augmenter le risque d'effets indésirables locaux immédiats ou retardés à la radiothérapie, mais l'impact pronostique (par comparaison à une radiothérapie seule)

doit encore être démontré, notamment sur des cohortes homogènes (types histologiques et stades cliniques). Cette approche multimodale pourrait, entre autres options thérapeutiques, être discutable pour des carcinomes de sous-type histologique agressif (épidermoïde, anaplasique) et/ou de stade IV selon la classification d'Adams modifiée, car réputés de moins bon pronostic.

Enfin, une étude suggère le rôle potentiel de la chimiothérapie radiosensibilisante (carboplatine ou cisplatine) dans l'indication des mélanomes malins oraux canins, avec une médiane de survie de 363 jours chez 39 chiens. Il faut noter toutefois l'absence de groupe témoin traité par radiothérapie seule dans cette étude, et la prédominance de tumeurs de stades OMS I et II, laquelle a pu avoir eu un impact favorable sur le pronostic obtenu.

Effets indésirables

Avec la carboplatine et la cisplatine, aucun effet indésirable hématologique ou rénal n'est en général observé aux doses utilisées. Les effets indésirables rapportés sont majoritairement locaux, et plus volontiers imputables à la radiothérapie (effets indésirables immédiats, de type mucite ou radiodermite) [9, 10]. Les effets indésirables d'ordre gastro-intestinal (dysorexie, nausées, vomissements) restent difficiles à évaluer puisque les tumeurs fréquemment traitées sont localisées à la tête et au cou (notamment tumeurs buccales ou pharyngées).

Conclusion

Cet article illustre les multiples utilisations possibles des agents anticancéreux en oncologie vétérinaire, hors contexte de la chimiothérapie cytotoxique à dose maximale tolérée, bien connue des vétérinaires praticiens et du grand public. Bien que la littérature actuelle dresse la liste des principales indications de ces formes "annexes" de chimiothérapie, de nouvelles études prospectives, contrôlées et homogènes sont nécessaires afin de préciser ces résultats préliminaires. Toutefois, l'existence et l'accessibilité croissante à ces chimiothérapies par le vétérinaire praticien ouvrent la porte à des prises en charge thérapeutiques multimodales et à la prise en charge de cancers non opérables, récidivants ou

de stade clinique avancé, auparavant non traités, ce qui permet de prolonger l'espérance de vie de nos patients en leur assurant la meilleure qualité de vie possible. ●

Franck Floch déclare avoir des liens d'intérêts avec Leroy Biotech (déten-tion d'une machine ELECTROvet EZ V3 pour la réalisation des procédures d'électrochimiothérapie).

Références bibliographiques

1. Moore AS et al. Intracavitary cisplatin chemotherapy experience with six dogs. *J Vet Intern Med* 1991;5:227-31.
2. Lajoie M et al. Outcome of dogs treated with chemotherapy for meso-thelioma: a retrospective clinical study on 40 cases and a literature review. *Vet Comp Oncol* 2022;20:825-35.
3. Gaspar TB et al. The use of low-dose metronomic chemotherapy in dogs-insight into a modern cancer field. *Vet Comp Oncol* 2018;16:2-11.
4. Treggiari E et al. Retrospective comparison of first-line adjuvant anthracy-cline vs metronomic-based chemotherapy protocols in the treatment of stage I and II canine splenic haemangiosarcoma. *Vet Comp Oncol* 2020;18:43-51.
5. Custead MR et al. Retrospective comparison of three doses of metronomic chlorambucil for tolerability and efficacy in dogs with spontaneous cancer. *Vet Comp Oncol* 2017;15:808-19.
6. Spugnini EP et al. Electrochemotherapy in veterinary oncology: state-of-the-art and perspectives. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2019;49:967-79.
7. Spugnini EP et al. Electroporation enhances bleomycin efficacy in cats with periocular carcinoma and advanced squamous cell carcinoma of the head. *J Vet Intern Med* 2015;29:1368-75.
8. Nemeč A et al. Electroporation-based treatments in small animal veterinary oral and maxillofacial oncology. *Front Vet Sci* 2020;7:575911.
9. Fidel J et al. Treatment of oral squamous cell carcinoma with accelerated radiation therapy and concomitant carboplatin in cats. *J Vet Intern Med* 2011;25:504-10.
10. Rejec A et al. Evaluation of an accelerated chemoradiotherapy protocol for oropharyngeal squamous cell carcinoma in 5 cats and 3 dogs. *J Vet Dent* 2015;32:212-21.

POINTS CLÉS

- La chimiothérapie administrée par voie intracavitaire est indiquée dans le traitement des épanchements tumoraux, notamment consécutifs à un mésothéliome ou à une carcinomatose.
- La chimiothérapie métronomique, du fait de ses effets antiangiogéniques et immunostimulants, agit principalement sur le microenvironnement tumoral.
- L'électrochimiothérapie associe agent physique et agent chimique, et permet le traitement de tumeurs superficielles non opérables ou de marges chirurgicales incomplètes.
- La chimiothérapie radiosensibilisante vise à sensibiliser les cellules tumorales aux effets de la radiothérapie lors de carcinomes agressifs de la tête et du cou.

Prochain numéro



Parution en octobre

Abonnez-vous sur www.edimark.fr ou p. 4

Quel avenir pour la chimiothérapie en cancérologie vétérinaire?

What is the future of chemotherapy in veterinary oncology?

Olivier Keravel

Eiffelvet, Paris.

MOTS-CLÉS

Chimiothérapie
Rabacfosadine
Verdinexor
ImpriMed

Keywords

Chemotherapy
Rabacfosadine
Verdinexor
ImpriMed



Référence de l'article:
Méd Chir Anim – Anim Cie
2024;14:80-4.

RÉSUMÉ

L'utilisation de la chimiothérapie devrait progresser grâce à l'adaptation de la réglementation et à un environnement professionnel favorable, y compris à travers son inclusion au sein de protocoles multimodaux. Excepté l'utilisation espérée de certaines molécules déjà évaluées, de nouvelles molécules originales, déjà présentes aux États-Unis, devraient arriver sur le marché (par exemple, rabacfosadine, verdinexor). Enfin, des solutions utilisant l'intelligence artificielle nous aideront probablement à optimiser la chimiothérapie (entre autres ImpriMed).

SUMMARY

The use of chemotherapy should increase thanks to the adaptation of regulations and a favorable professional environment, including through its inclusion in multimodal protocols. Apart from the hoped-for use of certain molecules already evaluated, new ones, already present in the USA, should arrive on the market (for example, rabacfosadine, verdinexor). Finally, solutions using artificial intelligence will probably help us optimize chemotherapy (for instance, ImpriMed).

L'état des lieux de la chimiothérapie vétérinaire dressé dans les précédents articles vous aura, nous l'espérons, permis d'en appréhender l'intérêt, ses nombreuses indications, les modalités pratiques de sa réalisation (du discours aux propriétaires à son administration en passant par l'aspect réglementaire). Essayons maintenant d'imaginer la place à venir de la chimiothérapie en oncologie vétérinaire.

Aspect réglementaire et environnement professionnel

La réglementation actuelle est limitante, essentiellement en ce qui concerne l'hospitalisation et les contraintes administratives. Cette réglementation sera amenée à évoluer, n'en doutons pas, d'abord via l'usage et la comparaison avec les

autres pays (européens, OCDE plus largement et asiatiques) mais aussi grâce, espérons-le, à de futures données scientifiques d'ordre pharmacocinétique, environnemental, etc., encore largement insuffisantes.

La consolidation du marché vétérinaire, actuellement en cours, sera certainement un facteur facilitant puisque l'aspect réglementaire et administratif sera pris en charge par les structures de management des groupes de cliniques, ce que les vétérinaires libéraux ne pouvaient ou ne voulaient pas assumer seuls jusqu'à présent.

La tendance, par ailleurs, à une médicalisation accrue des carnivores domestiques, y compris en cancérologie, favorisera enfin la "conversion" à la chimiothérapie de nos jeunes consœurs et confrères (ce d'autant que 1 chien et 1 chat sur 2, passé l'âge de 10 ans, décèdent aujourd'hui

d'un cancer). L'augmentation du nombre de spécialistes en imagerie, chirurgie et oncologie médicale accompagne actuellement cette demande des propriétaires.

Prise en charge multimodale des cancers

Si l'on observe la situation en médecine humaine, la chimiothérapie n'a pas disparu avec l'apparition de l'immunothérapie. Au contraire, des standards apparaissent, avec, par exemple, en contexte palliatif, l'utilisation initiale de la chimiothérapie pour la mise en maladie résiduelle avant l'immunothérapie. Le problème des effets indésirables a été pris en compte avec de nouveaux protocoles, des fractionnements de dose. La synergie de la chimiothérapie avec certaines thérapies ciblées ou immunothérapies, avec la radiothérapie, son inclusion dans des protocoles multimodaux autorisent ainsi l'optimisation de son efficacité en minimisant l'inconfort pour le patient.

Cet apprentissage a également lieu en médecine vétérinaire avec le développement de la radiothérapie, des thérapies ciblées, de l'immunothérapie, du séquençage, des biopsies liquides. La prise en compte, par les oncologues vétérinaires, du confort du patient, de la qualité de vie plutôt que de la durée de vie, de l'innocuité plutôt que de l'efficacité à long terme représente des paramètres depuis longtemps intégrés dans notre profession et parfaitement en phase avec cette tendance actuelle de la médecine humaine.

Développement de nouvelles molécules

La mise à disposition à venir de certaines molécules déjà évaluées en médecine vétérinaire et utilisées en médecine humaine, mais toujours indisponibles pour les vétérinaires français en raison de la législation certainement appelée à évoluer, pourrait à nouveau être autorisée (par exemple, la gemcitabine).

D'autres molécules, encore jamais testées en médecine vétérinaire, sont par ailleurs évaluées régulièrement. Par exemple, un article récent a rapporté l'utilisation d'un analogue du 5-fluorouracile, appelé capécitabine, sur des carcinomes

canins non opérables et/ou métastatiques, sous une forme orale, avec des résultats cliniques intéressants et une toxicité digestive modérée [1].

Deux nouvelles molécules, encore malheureusement indisponibles en Europe, sont d'ores et déjà à la disposition des vétérinaires nord-américains dans la prise en charge des lymphomes canins, à savoir tout récemment le verdinexor, et depuis 2017, la rabacfosadine.

La rabacfosadine, un analogue de la guanine qui bloque préférentiellement l'ADN polymérase (donc la synthèse d'ADN) des cellules lymphoïdes, est la 1^{re} molécule de chimiothérapie destinée au traitement du lymphome canin officiellement mise sur le marché aux États-Unis après une autorisation de mise sur le marché (AMM) temporaire de 5 ans commencée en décembre 2016 [2].

Cette molécule est aujourd'hui utilisée comme un nouveau médicament à intégrer dans la prise en charge des lymphomes. Son utilisation en monothérapie toutes les 3 semaines via des perfusions courtes de 30 minutes (jusqu'à 5 doses) est à ce jour bien établie, que ce soit en 1^{re} ligne ou dans des protocoles de rechute. Son intégration dans les polychimiothérapies du lymphome ou son utilisation pour d'autres indications que le lymphome se sont, en revanche, peu développées. Son avantage principal, malgré son coût relativement élevé, reste un spectre d'activité théorique proche de la doxorubicine, sans ses effets indésirables cardiaques ou péricardiques. Après quelques années d'utilisation, la rabacfosadine est donc une des molécules incluses dans la prise en charge quotidienne des lymphomes chez le chien. Il faut néanmoins constater que sa disponibilité n'a pas révolutionné la thérapeutique des lymphomes puisque le *gold standard* reste la polychimiothérapie CHOP incluant la corticothérapie, la vincristine, le cyclophosphamide et la doxorubicine. Il s'agit toutefois d'une opportunité non négligeable pour certains patients, y compris en cas d'échec du CHOP initial.

Le verdinexor est, en revanche, une molécule intéressante à plus d'un titre. Développée pour la prise en charge des lymphomes chez le chien, elle est disponible avec une AMM temporaire depuis 2022. Cette molécule bloque spécifiquement, au niveau intracellulaire, des voies métaboliques protéiques impliquées directement dans la prolifération des

cellules lymphomateuses. Son mécanisme d'action repose sur une efficacité sélective sur les cellules présentant des anomalies génétiques donc, par essence, sur les cellules cancéreuses, en grande majorité. Il s'agit d'abord d'un médicament oral à donner seulement 2 fois par semaine à l'aide de gants en latex, ce qui est une alternative intéressante aux galéniques existantes des différentes molécules à notre disposition. Ce médicament n'active pas, en théorie, la *multidrug resistance* (MDR) à l'origine de la résistance aux protocoles de polychimiothérapie des lymphomes canins. Enfin, les effets indésirables semblent modérés, essentiellement digestifs [3].

Son utilisation est envisagée comme une alternative à la corticothérapie initiale du lymphome avant chimiothérapie, voire comme une alternative très intéressante à la seule corticothérapie en cas d'abstention thérapeutique. Ce médicament est aussi potentiellement pertinent dans la prise en charge des lymphomes T de haut grade, dont le pronostic sous chimiothérapie est parfois décevant par rapport à celui des lymphomes B. Les lymphomes de bas grade, présentant des survies médianes longues et une chimiorésistance intrinsèque, problématique particulière, pourraient représenter une autre indication de ce médicament. Enfin, puisqu'il s'agit d'un mécanisme d'action nouveau et non concerné par la MDR, son intégration dans des protocoles de rechute après échec du CHOP fait naturellement naître beaucoup d'espoirs.

Des essais cliniques sont en cours, en association avec le CCNU (lomustine) en rechute de lymphome, en association avec la doxorubicine, y compris dans la prise en charge des hémangiosarcomes, enfin dans les lymphomes T.

Ces 2 molécules témoignent, d'une part, de l'intérêt de l'industrie pharmaceutique pour le marché de l'oncologie vétérinaire, et tout particulièrement de celui de la chimiothérapie et, d'autre part, de l'apparition probable à l'avenir, grâce à la recherche fondamentale, de nouvelles familles de chimiothérapies.

Certes, la rabacfosadine n'a pas fondamentalement modifié le pronostic de la prise en charge des lymphomes canins, mais a eu le mérite d'ajouter une "nouvelle corde à l'arc" des oncologues vétérinaires.

Les données prometteuses du verdinexor pourront évidemment être contredites par son utilisation en pratique, comme cela a été le cas par le passé pour d'autres produits, en cancérologie ou non ; toujours est-il qu'il s'agit d'un produit potentiellement à l'origine d'un changement de paradigme de la prise en charge des lymphomes canins par chimiothérapie.

Optimisation de la chimiothérapie

Depuis le développement de la prise en charge des lymphomes canins et félins par la chimiothérapie dans les années 1970, force est de constater l'absence d'évolutivité majeure du pronostic global.

Cependant, de nombreux progrès ont permis de mieux catégoriser nos patients, donc de mieux préciser leur pronostic sous chimiothérapie. Cette situation autorise une désescalade thérapeutique lorsque le pronostic est particulièrement défavorable ou, au contraire, une intensification, en cas de situation inverse.

Au-delà du lymphome, l'indication princeps et historique de la chimiothérapie vétérinaire, nous avons collectivement appris à identifier les doses optimales des différentes molécules afin d'obtenir une efficacité avec un minimum d'effets indésirables (connus par avance, y compris dans leur prise en charge).

Il n'en reste pas moins que l'utilisation de la chimiothérapie est souvent décevante en termes d'efficacité, en particulier dans un contexte palliatif, y compris dans le lymphome.

Une société américaine, ImpriMed, a récemment développé un concept consistant à évaluer ex vivo l'efficacité des différentes molécules de chimiothérapie après le recueil de cellules tumorales du patient. Ce test permet également d'identifier avec précision, sur ces mêmes cellules tumorales, les marqueurs protéiques déterminant le sous-type de lymphome, l'origine B ou T, etc. (figure 1). Enfin, ImpriMed couple ces données individuelles avec celles collectives recueillies depuis l'origine (17 000 tests) via l'intelligence artificielle, fournissant un profil de chimiosensibilité prédictif du lymphome en question (figure 2).

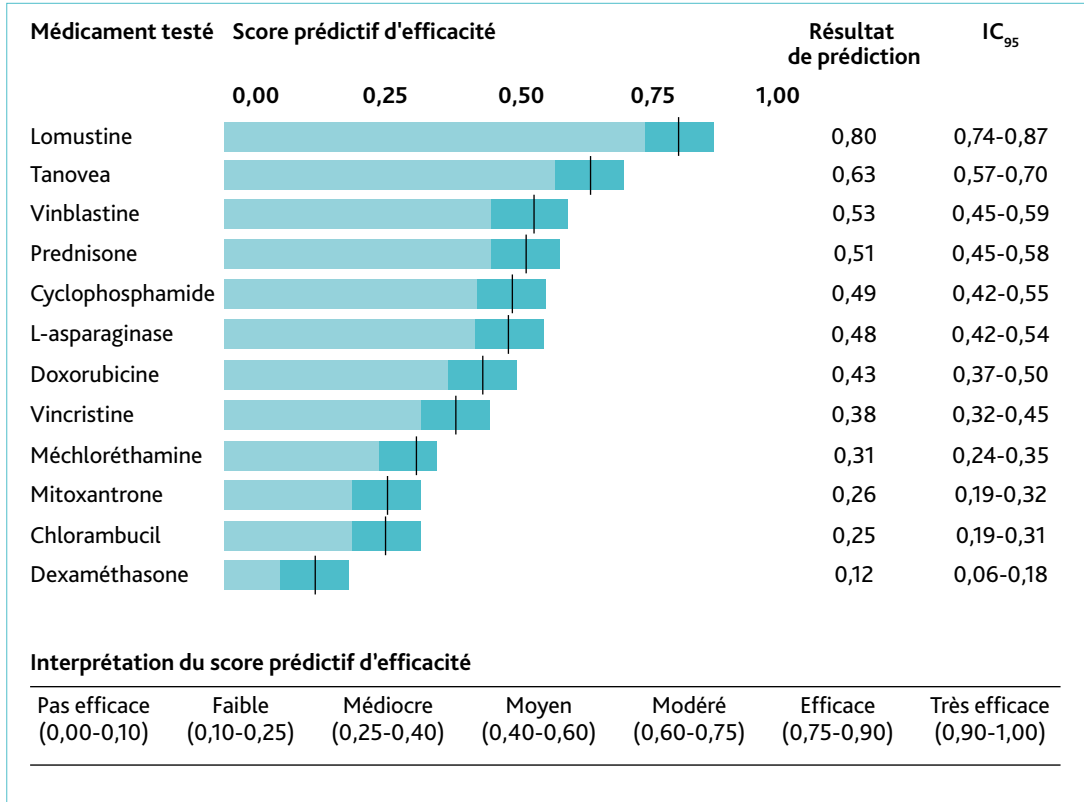


Figure 1. Estimation de l'efficacité théorique des chimiothérapies en analyse ex vivo (couplée à une analyse en intelligence artificielle sur l'ensemble des échantillons déjà prélevés par Imprimed).

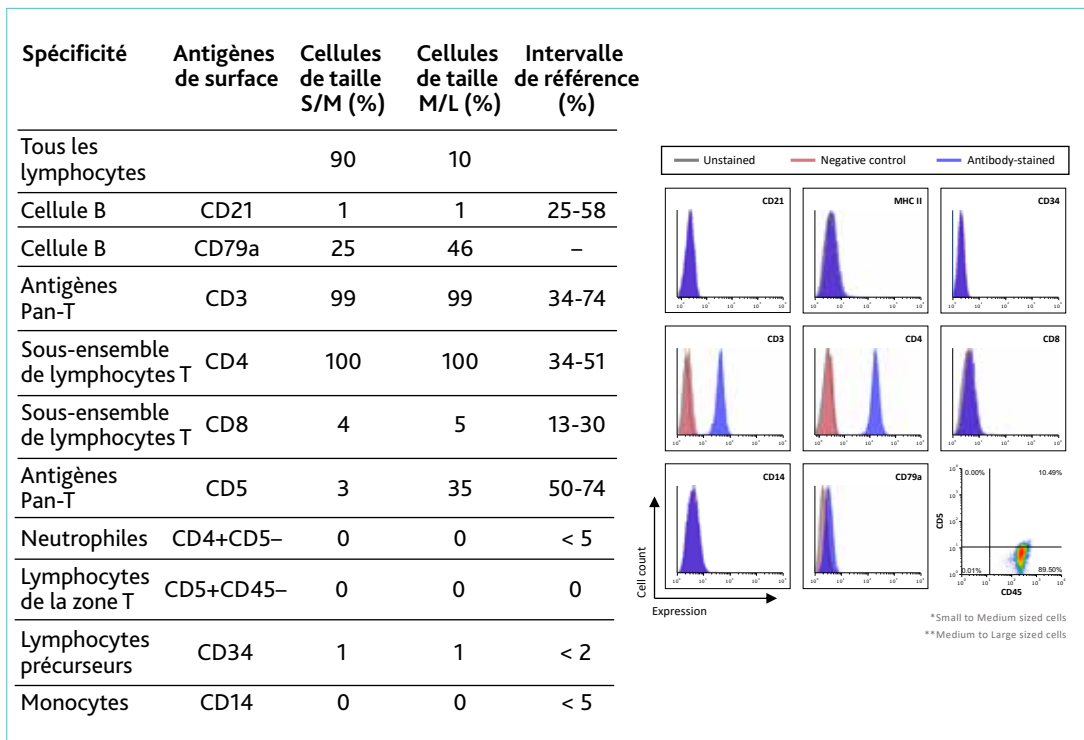


Figure 2. Analyse en cytométrie de flux.

Si l'expérience de l'auteur reste limitée (3 lymphomes canins récemment testés avec succès après validation de la survie des cellules tumorales au terme du transport aux États-Unis), l'utilisation de cette solution par les oncologues américains semble surtout envisagée après l'échec initial du *gold standard* thérapeutique, à savoir le protocole CHOP.

Cette société a récemment communiqué, lors du Congrès mondial de cancérologie vétérinaire de Tokyo (mars 2024), sur l'utilisation de ce test chez le chat, ainsi que sur son développement au Japon et, espérons-le, à terme, en Europe.

Cette solution illustre l'irruption de l'intelligence artificielle en médecine, et en cancérologie au sens large, déjà largement utilisée au travers du séquençage et des biopsies liquides en médecine humaine, ce qui, n'en doutons pas, révolutionnera à court et moyen terme nos paradigmes thérapeutiques.

Conclusion

La chimiothérapie est et restera sans aucun doute un outil fondamental de la prise en charge des cancers des carnivores domestiques grâce à une plus grande disponibilité des produits existants, via la mise à disposition de nouveaux produits dérivés de la médecine humaine ou spécifiquement développés pour la médecine vétérinaire, et grâce à de nouveaux outils d'intelligence

artificielle amenés à changer le paradigme d'utilisation des différentes molécules. Au-delà, les oncologues vétérinaires devront aussi former les vétérinaires généralistes en cancérologie afin d'optimiser la prise en charge initiale des cancers au plus tôt dans la course de la maladie, seule garantie d'efficacité accrue de toutes les solutions thérapeutiques, quelles qu'elles soient, y compris la chimiothérapie. Reste à promouvoir le dépistage précoce des cancers, encore balbutiant en médecine vétérinaire. En définitive, de multiples opportunités sont à venir pour encore mieux soigner, voire guérir, les cancers de nos compagnons à 4 pattes. ●

Olivier Keravel déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article

POINTS CLÉS

- La chimiothérapie est et sera un élément-clé de la prise en charge future des cancers, en particulier au sein de protocoles multimodaux.
- De nouvelles molécules, déjà utilisées aux États-Unis, devraient être disponibles, telles que le verdinexor et la rabacfosadine.
- L'intelligence artificielle commence, par ailleurs, à être disponible (ImpriMed) et autorisera son optimisation.

Références bibliographiques

1. Agnoli C et al. Spotlight on capecitabine for the treatment of unresectable or metastatic carcinoma of various origin: A retrospective study of 25 dogs. *Vet Comp Oncol* 2024;22(1):42-8.
2. Weishaar KM et al. Multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled study of rabacfosadine in dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med* 2022;36(1):215-26.
3. Sadowski AR et al. Phase II study of the oral selective inhibitor of nuclear export (SINE) KPT-335 (verdinexor) in dogs with lymphoma. *BMC Vet Res* 2018;14(1):250.

La chimiothérapie : une solution thérapeutique indispensable en cancérologie vétérinaire

Olivier Keravel

Eiffelvet, Paris

Coordinateur scientifique avec le Dr Franck Floch

Vaincre son appréhension de la chimiothérapie est souvent le premier pas vers la volonté de développer la prise en charge de la cancérologie dans sa clinique.

Nous espérons y avoir contribué en faisant peut-être naître des vocations ou a minima en ayant pu vous donner les outils pour vous convaincre du potentiel significatif de cette solution thérapeutique, en atténuant vos réserves éventuelles, autorisant ainsi un discours éclairé et apaisé avec vos clients.

Le mot "chimiothérapie" porte en lui la peur du cancer et la peur des souffrances induites par sa prise en charge, y compris chez les soignants que nous sommes. De ce point de vue, il faut que les vétérinaires (généralistes mais aussi spécialistes non oncologues) possèdent la connaissance minimale requise pour faire comprendre à leurs clients que la chimiothérapie chez le chien ou le chat n'est pas comparable à celle administrée à l'humain. Il faut toujours en revanche anticiper sa mise en place avant tout traitement, y compris chirurgical, en gardant à l'esprit que les enjeux sont différents puisque l'oncologue vétérinaire privilégiera toujours l'innocuité d'un traitement à son efficacité, au profit de la qualité de vie, au détriment de la durée de vie.

En clair, même avec la chimiothérapie, nous soignons plus que nous ne guérissons le cancer.

Mais cette prise en charge palliative reste parfaitement adaptée à notre quotidien de vétérinaires.

Par ailleurs, les nombreuses indications "annexes" de la chimiothérapie, la potentielle apparition future de nouvelles molécules à notre arsenal, mais aussi de solutions simples pour optimiser nos choix en termes d'efficacité, en particulier pour les lymphomes, font de la chimiothérapie un incontournable de la prise en charge des cancers en médecine vétérinaire, passée, présente et future.

Certes, l'immunothérapie, les biopsies liquides, le séquençage vont faire partie de notre quotidien d'oncologues vétérinaires et certainement révolutionner la prise en charge de plusieurs types de cancers. Mais la chimiothérapie ne disparaîtra pas de sitôt de notre arsenal thérapeutique en oncologie. En revanche, nous devons l'adapter et l'optimiser, tant en termes d'efficacité qu'en termes d'effets indésirables, mais aussi en termes d'association, dans un cadre multimodal, avec les nouvelles solutions thérapeutiques qui ne manqueront pas d'arriver en oncologie vétérinaire.

Rendez-vous l'année prochaine pour notre prochain dossier cancérologie. ●

O. Keravel déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Référence de l'article :
Méd Chir Anim – Anim Cie
2024;14:85.

