



HAL
open science

Étude de la toxicité et de l'efficacité d'une radioimmunothérapie du lymphome B diffus à grandes cellules CD22+ chez le chien

Déborah Russell

► **To cite this version:**

Déborah Russell. Étude de la toxicité et de l'efficacité d'une radioimmunothérapie du lymphome B diffus à grandes cellules CD22+ chez le chien. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03765286

HAL Id: dumas-03765286

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03765286>

Submitted on 31 Aug 2022

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

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

Oniris - École Nationale Vétérinaire de Nantes, Agroalimentaire et de l'Alimentation

ANNEE 2022 - Thèse n°12

Étude de la toxicité et de l'efficacité d'une radioimmunothérapie du lymphome B diffus à grandes cellules CD22+ chez le chien

THÈSE

pour l'obtention du diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant l'UFR de Médecine de l'Université de Nantes

le 30 juin 2022

par

Déborah RUSSELL

Sous la direction de

Madame Catherine Ibsch

Président du jury : Madame Caroline Bodet-Milin.....Professeur à la faculté de médecine de Nantes

Membres du jury : Madame Catherine Ibsch.....Maitre de conférence à Oniris

Madame Odile Sénécat.....Maitre de conférence à Oniris

Membres invités : Monsieur Nicolas Chouin.....Maitre de conférence à Oniris

Oniris - École Nationale Vétérinaire de Nantes, Agroalimentaire et de l'Alimentation

ANNEE 2022 - Thèse n°12

Étude de la toxicité et de l'efficacité d'une radioimmunothérapie du lymphome B diffus à grandes cellules CD22+ chez le chien

THÈSE

pour l'obtention du diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant l'UFR de Médecine de l'Université de Nantes

le 30 juin 2022

par

Déborah RUSSELL

Sous la direction de

Madame Catherine Ibisch

Président du jury : Madame Caroline Bodet-Milin.....Professeur à la faculté de médecine de Nantes

Membres du jury : Madame Catherine Ibisch.....Maitre de conférence à Oniris

Madame Odile Sénécat.....Maitre de conférence à Oniris

Membres invités : Monsieur Nicolas Chouin.....Maitre de conférence à Oniris

Département **BPSA** Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment

Responsable : **Emmanuel JAFFRES** – Adjointe : **Frédérique NGUYEN**

Nutrition et Endocrinologie		
Pharmacologie et Toxicologie	Jean-Claude DESFONTIS (Pr) Yassine MALLEM (Pr) Hervé POULIQUEN (Pr)	Antoine ROSTANG (MC) Meg-Anne MORICEAU (CERC)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Lionel MARTIGNAT (Pr) Julie HERVE (MC HDR) Grégoire MIGNOT (MC) Adélie SALIN (CERC)	
Histologie et anatomie pathologique	Marie-Anne COLLE (Pr) Jérôme ABADIE (MC)	Laetitia JAILLARDON (MC) Frédérique NGUYEN (MC)
Pathologie générale, microbiologie et immunologie	Hervé SEBBAG (MC)	
Biochimie alimentaire industrielle	Carole PROST (Pr) Joëlle GRUA (MC) Florence TEXIER (MC)	Clément CATANEO (MC) Alix KHALIL (CERC) Laurent LE THUAUT (MC)
Microbiotech	Hervé PREVOST (Pr) Géraldine BOUE (MC) Nabila HADDAD (MC)	Emmanuel JAFFRES (MC) Mathilde MOSSER (mc) Boris MISERY (CERC) Raouf TAREB (MC)

Département **SAESP** Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique

Responsable : **Raphaël GUATTEO** – Adjoint : **Jean-Michel CAPPELIER**

Élevage, nutrition et santé des animaux domestiques	Nathalie BAREILLE (Pr) François BEAUDEAU (Pr) Christine FOURICHON (Pr) Lucile MARTIN (Pr)	Juan Manuel ARIZA CHACON (CERC) Ségoène CALVEZ (MC) Aurélien MADOUASSE (MC) Nora NAVARRO-GONZALES (MC)
Infectiologie	Alain CHAUVIN (Pr) François MEURENS (Pr) Emmanuelle MOREAU (Pr) Nathalie RUVOEN-CLOUET (Pr)	Albert AGOULON (MC) Suzanne BASTIAN (MC) Léa LOISEL (CERC) Kenny OBERLE (CERC) Nadine RAVINET (MC)
Médecine des animaux d'élevage	Catherine BELLOC (Pr) Christophe CHARTIER (Pr) Raphaël GUATTEO (Pr) Anne RELUN (MC)	Sébastien ASSIE (MC) Isabelle BREYTON (MC) Mily LEBLANC MARIDOR (MC) Maud ROUAULT (AERC)
Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel CAPPELIER (Pr) Michel FEDERIGHI (Pr) Bruno LE BIZEC (Pr) Marie-France PILET (Pr)	Eric DROMIGNY (MC HDR) Fanny RENOIS-MEURENS (MC HDR) Sofia STRUBBIA (CERC)

Département DSC Sciences cliniques

Responsable : Catherine IBISCH – Adjoint : Olivier GAUTHIER

Anatomie comparée	Eric BETTI (MC) Claude GUINTARD (MC) Margarida RIBEIRO DA SILVA NEUNLIST (CERC)	
Pathologie chirurgicale et anesthésiologie	Eric AGUADO (Pr) Olivier GAUTHIER (Pr) Eric GOYENVALLE (MC HDR)	Pierre MAITRE (MC) Caroline TESSIER (MC) Gwénola TOUZOT-JOURDE (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Jacques GUILLOT (Pr) Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass)	
Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire	Anne COUROUCE (Pr) Jack-Yves DESCHAMPS (Pr) Françoise ROUX (Pr) Juan HERNANDEZ-RODRIGUEZ (Pr Ass) Nora BOUHSINA (MC)	Nicolas CHOUIN (MC) Amandine DRUT (MC) Marion FUSELLIER-TESSON (MC) Catherine IBISCH (MC) Aurélia LEROUX (MC) Odile SENECAT (MC)
Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Jean-François BRUYAS (Pr) François FIENI (Pr)	Djemil BENCHARIF (MC HDR) Lamia BRIAND (MC HDR)

Département GPA Génie des procédés alimentaires

Responsable : Sébastien CURET-PLOQUIN – Adjointe : Vanessa JURY

Lionel BOILLEREAUX (Pr) Sébastien CURET-PLOQUIN (Pr) Marie DE LAMBALLERIE (Pr) Francine FAYOLLE (Pr) Michel HAVET (Pr)	Alain LEBAIL (Pr) Olivier ROUAUD (Pr) Kévin CROUVISIER-URION (MC) Vanessa JURY (MC HDR) Emilie KORBEL (MC)	Jean-Yves MONTEAU (MC HDR) Eve-Anne NORWOOD (MC) Raphaël PORYLES (MC) Laurence POTTIER (MC) Cyril TOUBLANC (MC)
--	--	---

Département MSC Management, statistiques et communication

Responsable : Samira ROUSSELIERE – Adjointe : Evelyne VIGNEAU

Mathématiques, statistiques, informatique	El Mostafa QANNARI (Pr) Chantal THORIN (Pr Ag) Evelyne VIGNEAU (Pr)	Véronique CARIOU (MC HDR) Philippe COURCOUX (MC) Benjamin MAHIEU (MC) Michel SEMENOU (MC)
Economie, gestion, législation	Jean-Marc FERRANDI (Pr) Pascal BARILLOT (MC) Ibrahima BARRY (MC) Florence BEAUGRAND (MC)	Sibylle DUCHAINE (MC) Sonia MAHJOUR (MC) Samira ROUSSELIERE (MC)
Langues et communication	Marc BRIDOU (PLPA) David GOYLER (Ens. Cont.) Patricia JOSSE (Ens. Cont.)	Shaun MEEHAN (Ens. Cont.) Linda MORRIS (PCEA) Ian NICHOLSON (ENS. Cont.)

Pr Ag : Professeur Agrégé, Pr : Professeur, MC : Maître de Conférence, MCC : MC contractuel,
PLPA : Professeur Lycée Professionnel Agricole, PCEA : Professeur Certifié Enseignement Agricole,
HDR : Habilité à Diriger des Recherches, CERC : Chargé d'Enseignement et de Recherche Contractuel,
Ens. Cont. : Enseignant Contractuel

Table des matières

<i>Table des annexes</i>	9
<i>Table des figures</i>	10
<i>Table des tableaux</i>	13
<i>Table des abréviations</i>	15
<i>Introduction</i>	19
<i>Première partie : Étude bibliographique</i>	22
1. Généralités sur le lymphome canin	23
1.1. Définition du lymphome canin	23
1.2. Épidémiologie	23
1.3. Étiologie	24
1.3.1. Génétique et facteurs moléculaires	24
1.3.2. Facteurs infectieux	25
1.3.3. Facteurs environnementaux.....	25
1.3.4. Facteurs immunologiques	26
1.4. Présentation clinique du lymphome canin	26
1.4.1. Lymphome multicentrique	26
1.4.2. Lymphome digestif	28
1.4.3. Lymphome médiastinal.....	28
1.4.4. Autres formes de lymphome	29
1.4.5. Syndromes paranéoplasiques	30
1.4.6. Diagnostic différentiel de la lymphadénopathie.....	30
1.5. Diagnostic du lymphome	31
1.5.1. Diagnostic par analyse clinique.....	31
1.5.2. Diagnostic par examen cellulaire	34
1.5.3. Diagnostic moléculaire.....	36
1.5.4. Recherche de clonalité	37
1.5.5. Biomarqueurs	37
1.6. Classification du lymphome	38
1.6.1. Classification anatomique du lymphome	39
1.6.2. Examens complémentaires contribuant à l'évaluation d'un stade	40
1.6.3. Classification histologique du lymphome	42

2. Traitements du lymphome multicentrique	46
2.1. Traitement aux anti-inflammatoires	47
2.2. Traitement par chimiothérapie	48
2.2.1. Chimiothérapie par polychimiothérapie.....	48
2.2.2. Chimiothérapie par monothérapie.....	52
2.2.3. Protocoles en cas de rechute.....	53
2.3. Traitement par radiothérapie.....	54
2.4. Chirurgie.....	56
2.5. Traitement faisant appel à des agents immunologiques ou biologiques	56
2.5.1. Anticorps monoclonaux	56
2.5.2. Vaccins antitumoraux.....	57
2.6. Évaluation de l'efficacité d'un traitement	57
2.7. Évaluation de la toxicité d'un traitement	62
2.8. Pronostic des lymphomes	64
3. La radioimmunothérapie	69
3.1. Définition de la radioimmunothérapie.....	70
3.2. Fonctionnement de la radioimmunothérapie	70
3.3. Facteurs déterminants l'efficacité de la radioimmunothérapie	72
4. Pratiques cliniques actuelles de la radioimmunothérapie dans le cadre du LNH et ses perspectives.....	74
4.1. Pratiques cliniques de la radioimmunothérapie ciblant le CD20 dans le cadre de LNH en médecine humaine.....	74
4.1.1. Utilisation de la radioimmunothérapie en pratique clinique dans le cadre de LNH	74
4.1.2. Utilisation de la radioimmunothérapie en pratique clinique dans le cadre du DLBCL	81
4.2. Données cliniques de la radioimmunothérapie ciblant le CD22 dans le cadre de LNH en médecine humaine.....	83
4.3. Nouvelles perspectives offertes par la radioimmunothérapie en médecine humaine.....	86
4.3.1. Radioimmunothérapie en monothérapie en tant que traitement initial	86
4.3.2. Cibles autres que le CD20 ou le CD22 pour la radioimmunothérapie	87
5. Étude préalable à la radioimmunothérapie par tomographie par émission monophotonique (TEMP).....	89
5.1. Principe de fonctionnement de la tomographie par émission monophotonique.....	89
5.2. Choix du radiotraceur	90

5.3.	Étude de dosimétrie	91
<i>Deuxième partie : Étude expérimentale</i>		<i>93</i>
1.	<i>Introduction.....</i>	<i>94</i>
1.1.	Développement d'un anticorps monoclonal 10C6 dirigé contre le cCD22	94
1.2.	Protocole de l'étude rédigé par le Dr Etienne	96
1.2.1.	Inclusion des patients	96
1.2.2.	Cytoréduction des masses tumorales.....	98
1.2.3.	Étude pré-thérapeutique de ciblage et de dosimétrie	98
1.2.4.	Étape thérapeutique de RIT β chez les animaux avec un ciblage favorable	100
1.2.5.	Suivi de l'animal jusqu'à sa sortie de l'étude	104
2.	<i>Matériel et méthodes</i>	<i>105</i>
2.1.	Chiens inclus dans l'étude	105
2.2.	Méthodes.....	109
2.2.1.	Évaluation de la toxicité du traitement et détermination de la DMT	109
2.2.2.	Évaluation de la réponse thérapeutique.....	110
3.	<i>Étude de la toxicité hématologique.....</i>	<i>111</i>
3.1.	Résultats concernant la toxicité hématologique	111
3.1.1.	Lignée cellulaire rouge.....	112
3.1.2.	Lignée cellulaire blanche	114
3.1.3.	Plaquettes	118
3.1.4.	Lymphocytes	120
3.2.	Discussion concernant la toxicité hématologique.....	123
4.	<i>Étude de la toxicité non hématologique</i>	<i>128</i>
4.1.	Résultats concernant la toxicité non hématologique	129
4.2.	Discussion concernant la toxicité non hématologique	133
5.	<i>Étude de la toxicité dans le temps.....</i>	<i>135</i>
5.1.	Étude de la toxicité hématologique dans le temps	135
5.2.	Discussion concernant la toxicité hématologique dans le temps.....	139
5.3.	Étude de la toxicité non hématologique dans le temps.....	140
6.	<i>Étude de l'efficacité de la radioimmunothérapie.....</i>	<i>142</i>
6.1.	Résultats concernant l'efficacité de la radioimmunothérapie	142
6.1.1.	Résultats cliniques obtenus lors de l'étude	142
6.1.2.	Comparaison de l'efficacité obtenue lors de la RIT avec celle d'autres traitements	150

6.2. Discussion concernant l'efficacité de la radioimmunothérapie.....	153
7. Discussion générale	155
Conclusion.....	160
Annexes	162
Bibliographie	203

Table des annexes

Annexe 1 : Critères du VCOG-CTCAE concernant les troubles de la MOH, métaboliques, gastro-intestinaux et urinaires (LeBlanc et al. 2021)	162
Annexe 2 : Feuille anesthésique de TAYTH au cours de la RIT.....	168
Annexe 3 : Fiche de JAHYA	169
Annexe 4 : Fiche de JUNE.....	177
Annexe 5 : Fiche de TAYTH.....	184
Annexe 6 : Fiche d'INDIA.....	187
Annexe 7 : Fiche de LAIKA	192
Annexe 8 : Fiche de D'KALA	200

Table des figures

Figure 1 : Photographie d'une lymphadénopathie des ganglions mandibulaires chez un chien atteint d'un lymphome multicentrique (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).....	27
Figure 2 : Radiographie thoracique en décubitus latéral d'un chien présentant une lymphadénopathie sternale et hilare (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020)	29
Figure 3 : Photographie d'une analyse cytologique réalisée au niveau d'un nœud lymphatique de chien atteint de lymphome (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020)	35
Figure 4 : Algorithme de diagnostic d'une lymphadénopathie chez le chien (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).....	38
Figure 5 : Exemple d'imagerie ¹⁸ FLT PET-CT sur un chien de 3 ans avant et après chimiothérapie (d'après Lawrence et al. 2009) (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).....	41
Figure 6 : Principaux sous-types histologiques définis dans la classification histologique du lymphome (Seelig et al. 2016)	42
Figure 7 : Comparaison de l'incidence des sous-types de lymphome chez l'Homme et le chien (Seelig et al. 2016).....	43
Figure 8 : Courbe de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon le sous-groupe histologique chez des chiens atteints de lymphome B (n=105) (Fourel 2013).....	52
Figure 9 : Courbes de Kaplan-Meier comparant la durée de survie globale des chiens en fonction de l'immunophénotype et du sous-stade clinique de chiens atteints de lymphome traités par un protocole CHOP (Ettinger, Feldman, et Côté 2017)	66
Figure 10 : Facteurs déterminant l'efficacité de la RIT établis par le Dr Etienne (Etienne 2019)	73
Figure 11 : Incidence des effets indésirables non hématologiques les plus fréquents en fonction du grade évalué chez 143 patients (Thomas E. Witzig et al. 2002).....	80
Figure 12 : Résumé des études cliniques actuellement réalisées utilisant le BETALUTIN® par la société Nordic Nanovector® (« Why Target CD37 » s. d.).....	88
Figure 13 : Schéma de fonctionnement d'un tomographe, avec une rotation circulaire des gammas caméras (Bekaert 2009)	90
Figure 14 : Marquages immunohistochimiques à l'aide d'anticorps anti-CD22 sur des coupes histologiques de chiens sains et atteints de DLBCL (Etienne 2019)	95
Figure 15 : Photographie du système Optima NM-CT640.....	99
Figure 16 : Images SPECT (à gauche) couplées au scanner (à droite) réalisées sur JAHYA 2 jours après l'injection du radiopharmaceutique	100
Figure 17 : Photographie de la pièce où ont lieu la TEMP et la RIT	104
Figure 18 : Schéma général de l'étude.....	105

Figure 19 : Pourcentages des globules rouges par rapport aux valeurs de baseline en fonction du temps des chiens du groupe A	112
Figure 20 : Pourcentages des globules rouges par rapport aux valeurs de baseline en fonction du temps des chiens du groupe B	113
Figure 21 : Pourcentages des granulocytes neutrophiles par rapport aux valeurs de baseline en fonction du temps du groupe A.....	115
Figure 22 : Pourcentages des granulocytes neutrophiles par rapport aux valeurs de baseline en fonction du temps des chiens du groupe B	116
Figure 23 : Résumé de la toxicité au niveau des leucocytes obtenue dans les deux groupes de l'étude	117
Figure 24 : Résumé de la toxicité au niveau des granulocytes neutrophiles obtenue dans les deux groupes de l'étude.....	117
Figure 25 : Pourcentages des plaquettes par rapport aux valeurs de baseline en fonction du temps des chiens du groupe A	118
Figure 26 : Pourcentages des plaquettes par rapport aux valeurs de baseline en fonction du temps des chiens du groupe B.....	119
Figure 27 : Résumé de la toxicité au niveau des plaquettes obtenue dans les deux groupes de l'étude	120
Figure 28 : Suivi des lymphocytes des autres chiens de l'étude avant, pendant et après l'étude	121
Figure 29 : Suivi des lymphocytes de LAIKA avant, pendant et après l'étude	122
Figure 30 : Pourcentage par rapport à la valeur de baseline au nadir pour les granulocytes neutrophiles en fonction de l'activité injectée aux chiens de l'étude	125
Figure 31 : Pourcentage par rapport à la valeur de baseline au nadir pour les granulocytes neutrophiles en fonction de la dose absorbée à la MOH des chiens de l'étude.....	126
Figure 32 : Pourcentage de la baseline au nadir pour les plaquettes en fonction de la dose absorbée à la MOH des chiens.....	126
Figure 33 : Dose absorbée par la moelle osseuse en fonction de l'activité injectée rapportée au format pour chacun des chiens de l'étude.....	127
Figure 34: Évolution du poids avant, pendant et après l'étude d'INDIA	130
Figure 35 : Évolution du poids avant et pendant l'étude de TAYTH.....	131
Figure 36 : Suivi des PAL avant, pendant et après l'étude de JAHYA, TAYTH et JUNE.....	131
Figure 37 : Suivi des PAL avant, pendant et après l'étude d'INDIA et de D'KALA	132
Figure 38: Suivi des PAL avant, pendant et après l'étude de LAIKA.....	132
Figure 39 : Occurrence de la toxicité hématologique des chiens de l'étude imputable aux différents traitement avant, pendant et après l'étude.....	137
Figure 40 : Suivi des plaquettes de LAIKA avant, pendant et après la RIT	138

Figure 41 : Suivi des globules blancs de LAIKA avant, pendant et après la RIT	138
Figure 42 : Suivi des granulocytes neutrophiles de LAIKA avant, pendant et après la RIT	139
Figure 43 : Comparatif des effets imputables aux différents traitements avant, pendant et après l'étude	141
Figure 44 : Évolution de la taille du ganglion poplité droit (lésion cible) de JAHYA au cours de l'étude.....	142
Figure 45 : Évolution de la taille des nœuds lymphatiques de JAHYA au scanner au cours de l'étude	143
Figure 46 : Suivi des nœuds lymphatiques cibles de JUNE au cours de l'étude	144
Figure 47 : Évolution de la taille des nœuds lymphatiques de JUNE au scanner au cours de l'étude	145
Figure 48 : Suivi des nœuds lymphatiques cibles de TAYTH au cours de l'étude	147
Figure 49 : Suivi des nœuds lymphatiques cibles de D'KALA au cours de l'étude.....	148
Figure 50 : Courbe de Kaplan-Meier de la durée de rémission en fonction du traitement employé	150
Figure 51 : Courbe de Kaplan-Meier de la durée de survie post-diagnostic en fonction du traitement employé.....	151
Figure 52 : Courbe de Kaplan-Meier de la durée de survie post-traitement en fonction du traitement employé.....	152

Table des tableaux

Tableau I : Diagnostic différentiel de la lymphadénopathie (Ettinger, Feldman, et Côté 2017), (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020)	31
Tableau II : Classification de l’OMS du lymphome multicentrique canin en stades et sous-stades cliniques (Cuenca, Xhaard, et Mounier 2009)	39
Tableau III : Classification WF.....	44
Tableau IV : Classification de Kiehl actualisée	45
Tableau V : Protocole CHOP utilisé chez le chien (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020)	49
Tableau VI : Protocole COPLA utilisé chez le chien	51
Tableau VII : Tableau récapitulant les critères permettant d’évaluer l’implication d’un site en fonction du caractère avide FDG de la tumeur chez l’Homme (Cheson et al. 2014)	58
Tableau VIII : Tableau résumant les critères de réponse thérapeutique mis à jour en 2014 chez l’Homme (Cheson et al. 2014).....	59
Tableau IX : Définition des différents types de réponse à la maladie chez le chien (D. M. Vail et al. 2010)	61
Tableau X : Définition des critères permettant de classer les différentes maladies chez le chien (D. M. Vail et al. 2010).....	61
Tableau XI : Échelle de l’OMS graduant la toxicité hématologique à un traitement chez l’Homme (« Les effets hématologiques liés à la chimiothérapie » s. d.)	63
Tableau XII : Facteurs pronostiques du lymphome multicentrique chez le chien (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).....	64
Tableau XIII : Tableau récapitulant les valeurs pronostiques des différents biomarqueurs (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).....	65
Tableau XIV : Classification de Ann Arbor modifiée (Cuenca, Xhaard, et Mounier 2009)	67
Tableau XV : Caractéristiques des principaux isotopes radioactifs émetteurs β^- (Etienne 2019).....	71
Tableau XVI : Cibles antigéniques explorées dans la RIT du lymphome B humain (d’après (Maloney 2012), (Press et al. 1989), (Kolstad et al. 2017) et (Xu-Monette et al. 2016))	72
Tableau XVII : Comparaison des caractéristiques de l’yttrium-90 et de l’iode-131 (Morschhauser 2008)	74
Tableau XVIII : Comparaison des résultats obtenus avec le ZEVALIN® par rapport au protocole R-CHOP.....	76
Tableau XIX : Comparaison des résultats obtenus sur le long terme avec le ZEVALIN® et le BEXXAR® (d’après les résultats obtenus par (Fisher et al. 2005), (Thomas E. Witzig et al. 2002), (Thomas E. Witzig et al. 2007) et (Hohloch et al. 2011)).....	77

Tableau XX : Résumé des résultats de la toxicité hématologique (d'après les résultats obtenus (T. E. Witzig et al. 2016))	78
Tableau XXI : Résumé de la toxicité hématologique après radioimmunothérapie enregistrée par le <i>Radioimmunotherapy Network</i> (Hohloch et al. 2011)	78
Tableau XXII : Résumé des études cliniques de RIT anti-CD20 en première ligne de traitement chez des patients atteints de DLBCL (Etienne 2019).....	82
Tableau XXIII : Récapitulatif en termes de résultats obtenus dans les deux études utilisant la RIT fractionnée dirigée contre le CD22	84
Tableau XXIV : Résultats de la toxicité post-RIT dans l'étude de Kraeber-Bodere et al.	85
Tableau XXV : Critères d'inclusion et d'exclusion des chiens de l'étude	97
Tableau XXVI : Protocole anesthésique utilisé au cours de l'étude.....	102
Tableau XXVII : Prise en charge des urgences pouvant se produire.....	103
Tableau XXVIII : Résumé des animaux inclus dans l'étude	106
Tableau XXIX : Résumé des réponses aux traitements observés chez les chiens de l'étude avant la RIT	107
Tableau XXX : Activité injectée ramenée au format de l'animal pour chacun des chiens de l'étude (d'après les données du Dr Chouin).....	108
Tableau XXXI : Résumé des effets secondaires imputables aux traitements antérieurs et à la RIT	129
Tableau XXXII : Moyenne des doses absorbées par les chiens de l'étude au niveau de différents organes (Dr Nicolas Chouin)	134
Tableau XXXIII : Résumé de la toxicité hématologique des chiens avant, pendant et après l'étude	135
Tableau XXXIV : Résumé des effets secondaires des chiens avant, pendant et après l'étude.....	140
Tableau XXXV : Récapitulatif de la réponse au traitement des chiens de l'étude.....	148
Tableau XXXVI : Dimensions de nœuds lymphatiques abdominaux de taille normale chez le chien et le chat (Penninck et Anjou 2008)	157

Table des abréviations

2,4-D : acide 2,4-dichlorophénoxyacétique

¹⁸FDG : ¹⁸F-fluoro-D-glucose

¹⁸FLT : ¹⁸F-fluorothymidine

ABC : *Activated B-Cell like*

ADCC : *Antibody-Dependant Cellular Cytotoxicity* (cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps en français)

ADH : vasopressine ou hormone antidiurétique

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AINS : Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens

ALAT : ALanine AminoTransférase

AMaROC : cAncers animaux, Modèles pour la Recherche en Oncologie Comparée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARNm : Acide RiboNucléique messenger

ATP : Adénosine TriPhosphate

Bcl : *B-cell lymphoma*

Bq : Becquerel

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

CD : Cluster de Différenciation

CDC : *Complement-Dependant Cytotoxicity* (cytotoxicité dépendante de complément en français)

CEACAM : CarcinoEmbryonic Antigen-related Cell Adhesion Molecule

CERVO : Comité d'Éthique pour la Recherche clinique Vétérinaire d'Oniris

CHOP : Cyclophosphamide, doxorubicine (antérieurement appelée Hydroxydaunorubicine), Oncovin® (vincristine), Prednisolone

CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

COPLA : Cyclophosphamide, Oncovin® (vincristine), Prednisolone, L-asparaginase, adriamycine

COX : CycloOxygénase

CRCINA : Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Nantes-Angers

CRP : Protéine C-Réactive

CT : *Computed Tomography* (tomodensitométrie ou scanner en français)

CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

DLBCL : *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* (lymphoma B diffuse à grandes cellules en français)

DLT : *Dose-Limiting Toxicity* (toxicité limitant la dose en français)

DMT : Dose Maximale Tolérée

DOTA : acide 1,4,7,10-tetraazacyclodécane-1,4,7,10-tétracétique

ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines

EMA : *European Medicines Agency*

eV: electron Volt

FDA : *Food Drug Administration*

GC : centro-germinatif

GST : Glutathion-S-Transférase

HACA : *Human Anti-Chimeric Antibody*

HAMA : *Human Anti-Mouse Antibodies*

ICML : *International Conference on Malignant Lymphoma*

IHC : ImmunoHistoChimie

IL : InterLeukine

IM : Intra-Musculaire

In : Indium

IPI : Index Pronostique International

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique (MRI en anglais)

IV : Intra-Veineux

IWRC : *International Workshop Response Criteria*

LAM : Leucémie Aiguë Myéloïde

LCS : Liquide Cérébro-Spinal

LD : *Larger Diameter* (plus grand diamètre en français)

LDH : Lactate DésHydrogénase

LF : Lymphome Folliculaire

LH : Lymphome de Hodgkin (HL en anglais)

LNH : Lymphome Non-Hodgkinien (NHL en anglais)

Lu : Lutétium

MALT : *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue* (ou tissu lymphoïde associé à l'intestin en français)

MDR : *Multi-Drugs Resistant*

MIRD : *Medicinal Internal Radiation Dose*

MLZ : Lymphome de la zone marginale

MOH : Moelle Osseuse Hématopoïétique

MRD : *Minimal Residual Disease*

MRI : *Magnetic Resonance Imaging* (IRM en français)

NCI : *National Cancer Institute*

NF : Numération Formule

NL : Nœud Lymphatique

OMS : Organisation Mondiale de la santé (WHO en anglais)

PA : Pression Artérielle

PAL : Phosphatases ALcalines

PAM : Phospho-Ammoniac-Magnésien ou struvite

PARR : *Polymerase chain reaction for Antigen Receptor Rearrangement*

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

PET : Positron Emission Tomography (TEP en français)

PO : Per Os

PPD : Produit du plus grand diamètre transverse avec son plus petit axe perpendiculaire

PRP : Plasma Riche en Protéines

PTHrP : *ParaTHormone related Protein* (hormone parathyroïdienne en français)

PUPD : PolyUro-PolyDipsie

RC : Réponse Complète

R-CHOP : Rituximab, Cyclophosphamide, doxorubicine (antérieurement appelée Hydroxydaunorubicine), Oncovin® (vincristine), Prednisolone

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

R-DHAP : rituximab, dexamethasone, cytarabine à dose élevée, ciplastine

REAL : *Revised European American Lymphoma*

R-ICE : rituximab, ifosfamide, carboplatine, etoposide

RIT : Radioimmunothérapie

RPCU : Rapport Protéines sur Créatinine Urinaire

SC : Sous-Cutané

SDMA : *Symmetric DiMethyl Arginine*

SMD : Syndrome MyéloDysplasique

SPD : Somme des Produits des Diamètres

SPECT : *Single-Photon Emission Computed Tomography* (TEMP en français)

TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

TEMP : Tomographie par Émission Monophotonique (SPECT en anglais)

TEP : Tomographie par Émission de Positrons (PET en anglais)

TGF-β : *Transforming Growth Factor β*

TNFα : *Tumor Necrosis Factor α*

TZL : Lymphome de la zone T

VCOG : *Veterinary Cooperative Oncology Group*

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

VMDP : *Veterinary Medical Database Program*

VGM : Volume Globulaire Moyen

WF : *Working Formulation*

WHO : *World Health Organization*

Y : Yttrium

Introduction

Le lymphome correspond à un cancer des cellules lymphoïdes ayant dans la majorité des cas pour origine un organe lymphoïde mais non médullaire à la différence des leucémies lymphoïdes.

Le médecin britannique Thomas Hodgkin décrit en 1832 un type de lymphome constitué de cellules atypiques, appelées cellules de Reed-Sternberg, et donnera ainsi son nom à ce type de lymphome nommé lymphome de Hodgkin (LH). Il se différencie ainsi par dichotomie d'un autre type de lymphome, dit lymphome non-hodgkinien (LNH). La nature des cellules aura longtemps été débattue jusqu'à ce qu'il soit établi qu'il s'agit de cellules de la lignée lymphoïde B (Küppers 2009). Chez l'Homme, le LNH représente en termes de fréquence la cinquième affection cancéreuse la plus fréquente avec près de 10 000 nouveaux cas par an en France et cette incidence ne cesse de croître. La forme la plus fréquente de ce lymphome est le lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL en anglais) (Serres 2011), dont la fréquence est estimée entre 30 et 40 % des lymphomes (Bai et al. 2005).

Le traitement de référence du DLBCL en médecine humaine est le protocole de type CHOP (Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicine, Oncovin® et Prednisolone). Un protocole dérivé, le R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicine, Oncovin® et Prednisolone), ajoutant un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, a permis de démontrer des résultats prometteurs depuis le début des années 2000. Le taux de réponse complète est évalué à 76 % pour les patients traités par R-CHOP contre 63 % pour les patients traités par le protocole CHOP classique. Le taux de survie sans progression après un suivi de 2 ans est évalué respectivement à 70 % contre 57 % pour un traitement avec un protocole CHOP classique (Coiffier et al. 2002).

Fort de ces découvertes, depuis les années 2000, de nombreuses recherches et essais ont été entrepris afin de développer des anticorps monoclonaux plus actifs encore que le rituximab, avec pour objectif leur ajout ou leur remplacement par rapport aux traitements conventionnels à terme. Ainsi, deux spécialités ont été approuvées par la FDA (*Food and Drug Administration*) aux États-Unis, comprenant un anticorps monoclonal anti-CD20 radiomarqué, le ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®) et le ¹³¹I-tositumomab (BEXXAR®). Ces spécialités sont utilisées chez des patients atteints de lymphomes non-hodgkinien B ou de lymphomes folliculaires en rechute de leur traitement ou réfractaire au rituximab. Les résultats obtenus sont prometteurs au point d'élargir en 2009 l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) du ZEVALIN® comme traitement de consolidation du lymphome folliculaire non traité antérieurement.

Néanmoins, des résistances se développant peu à peu contre les anticorps anti-CD20, la recherche se porte donc à l'heure actuelle sur de nouvelles cibles antigéniques, l'une d'elles étant le CD22.

En médecine vétérinaire, le LNH est le cancer hématopoïétique le plus fréquent chez le chien avec au moins une incidence de 25 cas /100 000 chiens par an et environ 80 % de lymphomes d'immunophénotype B (Serres 2011). Le DLBCL est également le type de lymphome le plus fréquemment retrouvé chez le chien, avec des proportions variant entre 33 % (Vezzali et al. 2010) et 56,3 % (Sueiro, Alessi, et Vassallo 2004) selon les auteurs. Les protocoles de type CHOP permettent une rémission complète dans 80 à 95 % des cas de lymphome, les lymphomes étant des tumeurs chimio-sensibles, mais très rarement une guérison définitive. Environ 20 à 25 % des chiens traités vivent 2 ans après l'initiation du traitement (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020). Il est cependant compliqué d'évaluer les médianes de survie et de rémission du DLBCL canin, peu d'études fournissant des données à ce sujet.

Les chiens de compagnie font actuellement partie intégrante de la famille et le lymphome canin représente un des cancers les plus fréquents chez le chien. De nouvelles thérapies sont ainsi envisagées, le plus efficace et le moins toxique possible, permettant ainsi de prolonger la survie et le confort de leur compagnon, voire d'espérer une guérison, comme c'est de plus en plus souvent le cas en médecine humaine. Les thérapies ciblées comme la radioimmunothérapie (RIT) font donc l'objet de premiers essais afin d'évaluer si ce type de traitement pourrait avoir un intérêt chez le chien atteint de LNH et s'il trouverait sa place dans l'arsenal thérapeutique pour répondre au mieux aux exigences des propriétaires.

Les essais sur la radioimmunothérapie sont ainsi envisagés par l'équipe de cancérologie d'Oniris, suite aux premiers résultats des études semblant prometteurs mis en évidence en médecine humaine. La réalisation de ces essais est rendue possible grâce aux connaissances en physique médicale du département de cancérologie d'Oniris mais également à la présence équipements d'imagerie nucléaire nécessaires présents sur site (SPECT, laboratoire « chaud », animalerie protégée...).

Un essai préclinique de radioimmunothérapie ciblant l'antigène CD22 sur des chiens d'expérimentation a ainsi été entrepris en 2016 par les Drs Etienne, Chouin et Ibisch et l'équipe d'AMaROC (cAncers animaux, Modèles pour la Recherche en Oncologie Comparée) afin d'étudier le ciblage CD22 *in vivo* sur le lymphome B diffus à grandes cellules canin porteur de l'antigène CD22. Cet essai a pour objectif d'ouvrir la voie vers le développement de la radioimmunothérapie aux chiens en fonction des résultats obtenus mais également de servir de modèle pour le DLBCL humain. Le Dr Etienne, qui a effectué un doctorat d'université sur cet essai, a œuvré avec ses encadrants à fournir un anticorps anti-CD22 canin avec les mêmes propriétés que l'epratuzumab (anticorps monoclonal humanisé anti-CD22) ainsi que de développer un protocole utilisable en essai clinique vétérinaire.

Ce protocole a été utilisé dans le cadre d'un essai clinique vétérinaire de phase I débuté en 2017 à Oniris, visant à étudier la toxicité et l'efficacité de la radioimmunothérapie ciblant le CD22 dans le cadre du DLBCL canin. Cette thèse d'exercice vétérinaire est une contribution à cette étude, étudiant les résultats obtenus au cours de l'essai. Nous nous sommes intéressés à la toxicité de la radioimmunothérapie, en la comparant à celle observée lors de l'usage de radioimmunothérapie en médecine humaine en termes de nature et de gravité et en essayant de mettre en évidence une dose maximale tolérée (DMT) chez le chien. L'objectif dans un second temps était aussi d'analyser l'efficacité clinique de la radioimmunothérapie pour se faire une première idée des résultats, à comparer avec ceux obtenus avec les traitements actuels en médecine vétérinaire afin de pouvoir en dégager une tendance qui pourra être utilisée par la suite lors d'essais cliniques vétérinaires approfondis sur l'efficacité de la RIT.

Première partie : Étude bibliographique

1. Généralités sur le lymphome canin

1.1. Définition du lymphome canin

Les lymphomes correspondent à un très large groupe de néoplasies liées à une prolifération cancéreuse maligne de lymphocytes. Ils se retrouvent au niveau des structures lymphoïdes secondaires que sont les nœuds lymphatiques, les organes hématopoïétiques (la rate et le foie) ou le tissu lymphoïde associé à l'intestin (MALT) (Fan 2003) (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020). Néanmoins, les lymphomes peuvent affecter n'importe quelle partie du corps (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

1.2. Épidémiologie

Le lymphome est une des néoplasies les plus fréquemment rencontrées chez les carnivores domestiques. Son incidence annuelle est estimée à environ 13 à 114 cas pour 100 000 chiens à risque. Il représente environ 7 à 24% des néoplasies du chien et 83% des hémopathies malignes canines. Dans une étude menée à l'université Purdue entre 1987 et 1997 et publiée dans le VMDP (*Veterinary Medical Database Program*), il apparaît que la fréquence des chiens présentés chez le vétérinaire pour lymphome est passé de 0,75 % à 2 % de la totalité des cas ces dix dernières années et ce pourcentage est en constante augmentation. Une tendance similaire est observée en médecine humaine concernant les lymphomes non-hodgkiniens représentant 5 % des nouveaux cas de cancers et étant à l'heure actuelle la cinquième cause de décès par cancer et le second cancer progressant le plus vite en terme de mortalité chez l'Homme (Jemal et al. 2004).

La majorité des lymphomes chez le chien sont des lymphomes d'immunophénotype B à 80 % (Vezzali et al. 2010).

Le lymphome canin affecte des chiens de tous les âges allant de 6 mois à 15 ans, mais préférentiellement les chiens d'âge moyen avec une médiane de 6 à 9 ans. L'incidence annuelle est estimée à 1,5 cas pour 100 000 pour les chiens de moins d'un an et de 84 cas pour 100 000 pour les chiens de 10-11 ans (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Le sexe de l'animal et la castration ne semblent à priori pas avoir d'effet sur l'incidence des lymphomes, des récepteurs de la progestérone et des œstrogènes sont rarement exprimés sur les lymphocytes néoplasiques. Toutefois, une étude aurait montré que le risque de développer un lymphome serait plus faible chez les femelles entières (Villamil et al. 2009).

L'incidence du lymphome est plus élevée chez certaines races de chiens : Boxers, Bull Mastiffs, Basset Hounds, Saint Bernard, Scottish Terriers, Airedales, Bouledogues, Briards, Pitbull,

Rottweiler et Setter Irlandais. *A contrario*, certaines races ont un risque plus faible de développer un lymphome tel que le Teckel et le Loulou de Poméranie (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

1.3. Étiologie

L'étiologie du lymphome canin est toujours en cours de recherche à l'heure actuelle mais elle semble être d'origine multifactorielle (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

1.3.1. Génétique et facteurs moléculaires

La génétique joue un rôle important dans l'apparition du lymphome chez les chiens, certaines races semblant prédisposées comme nous avons pu le voir précédemment. Un argument supplémentaire semble confirmer le rôle de la génétique dans leur développement, il s'agit de la prévalence de sous-types immunophénotypiques de lymphomes dans les différentes races suggérant leur héritabilité (Modiano et al. 2005).

La cytogénétique, notamment via l'utilisation de puces à ADN (acide désoxyribonucléique), a permis d'étudier les aberrations chromosomiques présentes chez les chiens atteints de lymphome. Il apparait dans une étude que les aberrations les plus fréquemment rencontrées lors de lymphome sont un gain du chromosome 13 et 31 (correspondant aux chromosomes 8 et 21 chez l'Homme) (Thomas et al. 2011). Une perte du chromosome 14 est également souvent répertoriée (Thomas et al. 2011).

Des modifications épigénétiques (par exemple une hypométhylation de l'ADN), l'altération d'un facteur oncogène ou suppresseur de tumeur (le gène p53 ou le gène N-ras par exemple), de la transduction de signal ou des signaux conduisant à la mort cellulaire ont été identifiées chez les patients atteints de lymphome chez l'Homme et seraient aussi impliquées chez le chien (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020). Toutefois, tous ces facteurs mis en évidence chez l'Homme ne sont pas forcément transposables au chien. Par exemple, le gène Bcl-6 (qui code pour un facteur de transcription) est retrouvé chez les Hommes atteints de DLBCL mais son expression est faible ou absente dans le lymphome B de haut grade canin (Zandvliet 2016).

1.3.2. Facteurs infectieux

L'implication d'agents infectieux dans le développement du lymphome canin a été soulevée notamment après des découvertes faites en médecine humaine mais n'ont actuellement pas été démontrées en médecine vétérinaire.

Des rétrovirus seraient impliqués dans la pathogénie du lymphome canin mais cela n'a pas encore été confirmé. Cette hypothèse a été émise suite à l'identification de particules virales avec des propriétés similaires à celles des rétrovirus dans des cultures cellulaires de tissu de lymphome canin (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020),(Ghernati et al. 2000).

Le virus d'Epstein-Barr, un gammaherpèsvirus associé à certaines formes de lymphome chez l'Homme, a été étudié dans le cadre de lymphome canin mais aucun lien n'a été mis en évidence entre le développement de lymphome canin et des modifications sérologiques ou moléculaires liées à ce virus (Waugh et al. 2015).

Chez l'Homme, une association directe entre une infection à *Helicobacter* et le développement de lymphome du tissu lymphoïde associé à la muqueuse gastrique (MALT) a été mise en évidence (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020) et même si cela n'a pas été prouvé chez les chiens, les études suggèrent une tendance similaire (Rossi et al. 1999).

1.3.3. Facteurs environnementaux

L'hypothèse de facteurs environnementaux a été également soulevée mais aucune étude à l'heure actuelle ne prouve concrètement leur implication dans le lymphome canin ou humain.

Des études tendent à montrer que certains facteurs environnementaux augmenteraient le risque de développer un lymphome canin : vivre dans des zones industrielles et être exposé à des produits chimiques ménagers (Takashima-Uebelhoer et al. 2012), vivre à proximité d'incinérateurs de déchets, de sites radioactifs ou pollués, l'exposition aux champs magnétiques (Zandvliet 2016) ou l'exposition à la fumée de tabac (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

En médecine humaine, des herbicides seraient impliqués dans le développement de LNH, en particulier le l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4-D). De la même façon, des éléments ont été trouvés impliquant les herbicides de pelouse dans l'apparition de lymphome chez le chien mais des

investigations supplémentaires n'ont pas encore pu confirmer cette hypothèse (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

On connaît encore mal le lien expliquant l'apparition de lymphome suite à l'exposition des patients aux facteurs environnementaux. Cela serait-il dû à une action directe de ces facteurs sur le corps ou cela pourrait-il être secondaire à un déficit de l'organisme incapable de se détoxifier suite à l'exposition ? Il apparaît que les génotypes défectueux en glutathion-S-transférase (GST), une enzyme détoxifiante, et GST thêta 1 (GSTT1) sont surreprésentés dans les cancers humains. Chez le chien, une étude a montré qu'un des génotypes sur les 27 variants de GSTT1 est identifié chez 18% des chiens atteints de lymphome canin (Ginn et al. 2014).

1.3.4. Facteurs immunologiques

Enfin, l'altération de la fonction immunitaire serait elle aussi impliquée dans le développement du lymphome, même si peu d'études peuvent actuellement le confirmer. Par exemple, des études suggèrent que l'altération du système immunitaire (par exemple une thrombocytopénie à médiation immune) indépendamment de l'âge et du sexe de l'animal, augmenterait le risque de développer un lymphome (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

1.4. Présentation clinique du lymphome canin

Les signes cliniques associés au lymphome canin sont variables, et dépendent de la localisation de la tumeur ainsi que de son extension au sein de l'organisme. Différentes présentations cliniques du lymphome canin existent, voici leur classement par ordre décroissant de prévalence (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020) :

- Forme multicentrique affectant les ganglions lymphatiques périphériques : 80%
- Forme digestive : 5 à 7%
- Forme médiastinale : 5%
- Autres formes : cutanée 6% et divers (système nerveux central, œil, rein, os, cavité nasale, cœur)

1.4.1. Lymphome multicentrique

Il s'agit de la forme la plus fréquente de lymphome rencontrée chez les chiens se caractérisant par une lymphadénopathie généralisée (Figure 1) souvent non douloureuse pouvant être associé à une

hépatomégalie, une splénomégalie et/ou une infiltration de la moelle osseuse (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Figure 1 : Photographie d'une lymphadénopathie des ganglions mandibulaires chez un chien atteint d'un lymphome multicentrique (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020)



Flèches blanches : mise en évidence de l'adénomégalie des nœuds lymphatiques mandibulaires

Le motif de consultation est souvent cette adénomégalie visualisée par les propriétaires, leur chien étant du moins le plus souvent asymptomatique. A l'examen clinique, les nœuds lymphatiques sont hypertrophiés durs ou caoutchouteux, indolores et mobiles. L'adénomégalie est souvent bilatérale, symétrique, avec un gradient de volume décroissant de l'avant vers l'arrière de l'animal (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Lorsque des symptômes sont présents, ils sont non spécifiques. De l'anorexie, une perte de poids, des vomissements, de la diarrhée, de l'ascite, de la polyuro-polydipsie (PUPD) et de la fièvre peuvent être rapportés. La PUPD est souvent secondaire à une hypercalcémie paranéoplasique. Une infiltration pulmonaire diffuse peut être observée chez 27 à 34 % des chiens atteints de lymphome multicentrique. L'hépatosplénomégalie est la manifestation la plus courante d'une atteinte abdominale et est associée à un stade avancé de la maladie. L'infiltration de la moelle osseuse peut conduire à une anémie / thrombocytopenie ou neutropénie néoplasique pouvant entraîner une septicémie, une anémie voire une hémorragie (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

1.4.2. Lymphome digestif

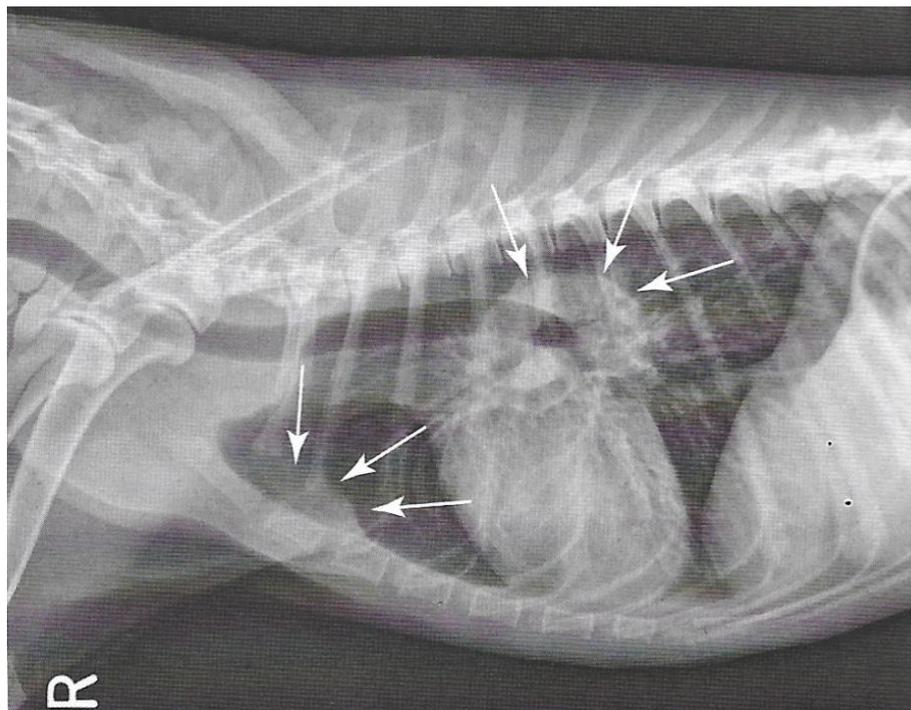
Il s'agit souvent d'un lymphome d'immunophénotype T, se caractérisant par une infiltration du tube digestif le plus souvent multifocale mais pouvant être également isolée. Les signes cliniques associés sont plutôt digestifs mais restent non spécifiques de la maladie tels que des vomissements, de la diarrhée, de l'anorexie, une perte de poids et de la malabsorption. Le foie, la rate et les nœuds lymphatiques peuvent également être impliqués (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020) (Ettinger, Feldman, et Côté 2017).

1.4.3. Lymphome médiastinal

Le lymphome médiastinal, le plus souvent d'immunophénotype T, se caractérise par un élargissement du médiastin crânial à cause d'une augmentation de taille des nœuds lymphatiques régionaux (Figure 2) et/ou du thymus. Les signes cliniques associés à ce lymphome sont liés à la compression exercée par la masse ou à la présence d'épanchements pleuraux. De la dyspnée, de la toux ou des régurgitations sont observées, mais également parfois un syndrome de la veine cave supérieure (œdèmes de la face, de l'encolure et membres antérieurs à cause de la compression de la tumeur sur la veine) (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

L'hypercalcémie présente chez 10 à 40% des chiens ayant un lymphome est le plus souvent mise en évidence pour les lymphomes médiastinaux (Ettinger, Feldman, et Côté 2017). En effet, dans une étude sur 37 chiens atteints de lymphome et d'hypercalcémie, 43 % sont atteints de lymphome médiastinal (Rosenberg, Matus, et Patnaik 1991). Encore une fois, une PUPD secondaire à cette hypercalcémie peut être mise en évidence (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Figure 2 : Radiographie thoracique en décubitus latéral d'un chien présentant une lymphadénopathie sternale et hilare (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020)



Flèches blanches : indiquent les nœuds lymphatiques thoraciques hypertrophiés

1.4.4. Autres formes de lymphome

Les signes cliniques associés à ces lymphomes sont très variés et dépendent de la localisation du lymphome, les formes les plus fréquentes de lymphomes extra-nodaux étant le lymphome cutané et oculaire.

Les lymphomes cutanés souvent associés à l'immunophénotype T, sont localisés plutôt au plan cutané mais il existe également des immunophénotypes B affectant eux plutôt les portions moyennes et profondes du derme. Les signes cliniques retrouvés sont : érythème, squames, prurit, puis douleur, des nodules, plaques et ulcères. Le mycosis fongoïde en est la principale forme (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

La forme oculaire est souvent associée à la forme multicentrique de lymphome même si dans une revue, il a été rapporté que 61 % des patients ont une forme oculaire solitaire de lymphome. Il s'agit le plus souvent de lymphome d'immunophénotype T ou de DLBCL. Les symptômes associés sont un épaissement de l'iris, une uvéite, un hypopyon, de l'hyphéma ou un glaucome (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

La forme nerveuse, atteignant le système nerveux central, peut être primaire ou majoritairement secondaire à d'autres formes de lymphome. Il s'agit majoritairement de lymphome d'immunophénotype B. Les signes cliniques associés sont des convulsions, une paralysie voire une parésie (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

1.4.5. Syndromes paranéoplasiques

Le lymphome canin peut être associé à des syndromes paranéoplasiques, l'anémie étant le syndrome paranéoplasique le plus courant.

L'hypercalcémie est parfois identifiée également, chez 10 à 40 % des patients ayant un lymphome comme nous avons pu le voir précédemment. L'hypercalcémie est majoritairement induite par une substance analogue d'une hormone, le peptide hormone parathyroïde (PTHrP) élaboré par les cellules néoplasiques mais peut être associée aussi à la production d'interleukine 1 (IL-1), au facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), au facteur de croissance de transformation bêta (TGF- β) et aux analogues de la vitamine D. Les symptômes qui lui sont associés comprennent la PUPD mais aussi une anorexie, une perte de poids, une fonte musculaire, de la léthargie, et dans de rares cas une dépression du système nerveux pouvant aller jusqu'au coma (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Même s'il s'agit là des principaux syndromes paranéoplasiques pouvant être rencontrés lors de lymphome, d'autres existent comme la gammopathie monoclonale, les neuropathies et les cachexies (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Nous nous concentrerons par la suite dans cette thèse principalement sur la forme multicentrique de lymphome.

1.4.6. Diagnostic différentiel de la lymphadénopathie

La lymphadénopathie n'étant pas un signe spécifique de lymphome, pouvant également être rencontrée lors de réaction inflammatoire ou infectieuse par exemple, un tableau non exhaustif résumant les principales autres causes pouvant entraîner ce symptôme est présenté ci-dessous (Tableau I).

Tableau I : Diagnostic différentiel de la lymphadénopathie (Ettinger, Feldman, et Côté 2017), (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020)

Forme de lymphome	Diagnostic différentiel
Lymphome multicentrique	<ul style="list-style-type: none"> - Infections disséminées (bactéries, virus, rickettsies, parasites, champignons) - Troubles à médiation immune (dermatoses, vascularites, polyarthrites, lupus) - Métastases tumorales au niveau des nœuds lymphatiques - Autres tumeurs hématopoïétiques (leucémie, myélome multiple, histiocytose maligne ou systémique)
Lymphome médiastinal	<ul style="list-style-type: none"> - Autres tumeurs (thymome, carcinome ectopique de la thyroïde...) - Infection (pyothorax, maladie granulomateuse) - Divers (cardiomyopathie congestive, chylothorax, hémothorax)
Lymphome digestif	<ul style="list-style-type: none"> - Autres tumeurs gastro-intestinales non lymphoïdes - Entérite infiltrative (entérite lymphoplasmocytaire) - Lymphangiectasie - Ulcérations gastrointestinales - Entérite lymphoplasmocytaire
Lymphome cutané	<ul style="list-style-type: none"> - Dermatose d'origine infectieuse (ex : pyodermite sévère) - Dermatose à médiation immune (pemphigus) - Autres néoplasies cutanées
Lymphome extra nodal	Dépend de l'organe ou du système impliqué

1.5. Diagnostic du lymphome

Face à la multitude de causes pouvant provoquer une lymphadénopathie, signe non spécifique, nous allons voir les différents examens permettant d'établir le diagnostic de lymphome.

En médecine humaine, le LNH est diagnostiqué et typé grâce à la combinaison de nombreux examens : l'examen clinique, l'histologie, l'immunophénotypage et des analyses génétiques. Des examens semblables sont disponibles en médecine vétérinaire, examens que nous allons détailler (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

1.5.1. Diagnostic par analyse clinique

Examen clinique

Un examen clinique complet est nécessaire et plusieurs points méritent un examen minutieux. La couleur, pâleur et la présence de pétéchies au niveau des muqueuses peuvent être le signe d'une

anémie ou d'une thrombocytopénie. Les nœuds lymphatiques sont palpés, sans oublier de réaliser un toucher rectal, une proportion significative d'animaux ayant des polypes rectaux dus à l'agrégation de lymphocytes néoplasiques. La palpation abdominale peut mettre en évidence d'une organomégalie, un épaississement des anses digestives ou une lymphadénopathie mésentérique. L'auscultation thoracique peut mettre en évidence une masse médiastinale, ou un épanchement pleural. L'examen oculaire ne doit pas être oublié pouvant mettre en évidence une anomalie oculaire (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020), (Ettinger, Feldman, et Côté 2017) .

L'examen clinique, même s'il doit être systématique, ne permet pas de diagnostiquer formellement un lymphome, d'autres investigations sont donc nécessaires.

Hématologie

Des anomalies hématologiques sont observées dans la majorité des cas, un hémogramme accompagné d'un frottis sanguins doivent donc être réalisés en cas de suspicion de lymphome (Ettinger, Feldman, et Côté 2017).

L'anomalie hématologique la plus fréquente est l'anémie, souvent normochrome, normocytaire et arégénérative ce qui survient fréquemment en cas d'anémie associée à une maladie chronique. Les anémies hémolytiques régénératives sont également possibles, reflétant alors plutôt des pertes sanguines ou une hémolyse (Ettinger, Feldman, et Côté 2017). En cas de saignement, un comptage plaquettaire, une mesure du taux de réticulocytes ainsi qu'une évaluation des facteurs de coagulation sont recommandés. Lors d'atteinte de la MOH (Moelle Osseuse Hématopoïétique) significative, une thrombocytopénie et une leucopénie peuvent être mises en évidence en plus de l'anémie (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Une thrombocytopénie est découverte dans 30 à 50 % des cas mais l'animal en est rarement clinique en particulier d'un point de vue saignement (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020). Une thrombocytose peut cependant être parfois relevée (Zandvliet 2016).

Une neutrophilie est mise en évidence chez environ 25 % à 40 % des chiens (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Concernant les lymphocytes, une lymphocytose est mise en évidence chez environ 20 % des chiens. La circulation de lymphocytes anormaux peut indiquer un envahissement de la moelle osseuse hématopoïétique tout comme une leucémie lymphoblastique, ces deux maladies seront à distinguer avec d'autres examens complémentaires, les pronostics de ces deux maladies étant différents (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Les résultats de l'hématologie semblent indiquer une tendance plutôt des animaux à l'anémie, la thrombopénie, la neutrophilie et la lymphocytose mais avec des variations interindividuelles. De plus ces anomalies restent peu spécifiques et ne permettent ainsi pas de diagnostiquer le lymphome.

Biochimie

Une augmentation de l'urée et de la créatinine peuvent se produire secondairement à une infiltration tumorale rénale, une néphrose hypercalcémique, ou une azotémie pré-rénale suite à une déshydratation (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Une augmentation des enzymes hépatiques (phosphatases alcalines (PAL), transaminases (ALAT)) ou de la bilirubine peut traduire notamment une infiltration tumorale du parenchyme (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Concernant les protéines sanguines, une hypoprotéïnémie est plus fréquemment observée lors de lymphome digestif (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020). Lorsqu'une augmentation des globulines est mise en évidence à la biochimie, une électrophorèse des protéines sériques peut être réalisée, les gammopathies clonales étant mises en évidence dans 6 % des cas de lymphome (Gregory MacEwen et Hurvitz 1977).

Du fait de la prévalence de l'hypercalcémie lors de lymphome, un ionogramme doit donc être réalisé comprenant le calcium ionisé, la valeur du calcium total pouvant rester dans les normes de référence malgré une hypercalcémie (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Analyse urinaire

Une analyse urinaire n'est pas systématiquement réalisée en pratique vétérinaire, mais est utile en complément de la biochimie sanguine afin de refléter l'état de la fonction rénale et du tractus urinaire. Une protéinurie peut être rapportée en cas de lymphome canin. Toutefois, les résultats de l'analyse sanguine sont à interpréter en les confrontant au reste de l'examen clinique et autres analyses sanguines. En effet, une isosthénurie chez les chiens azotémiques avec de l'hypercalcémie ne met pas forcément en évidence une maladie rénale parce que la concentration élevée en calcium interfère avec les capacités de concentration tubulaire en altérant le contrôle de l'ADH (vasopressine ou hormone antidiurétique) (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Myélogramme

La biopsie de la moelle osseuse est une procédure invasive, non réalisée en routine vétérinaire. Une cytoponction reste la technique la plus utilisée en pratique et semble suffisante pour identifier une infiltration de la moelle osseuse (Zandvliet 2016). Utilisée surtout pour l'attribution d'un stade clinique à l'animal que nous détaillerons plus tard, elle est recommandée lors de suspicion de lymphome ne pouvant être établie par l'évaluation des nœuds lymphatiques périphériques (Ettinger, Feldman, et Côté 2017).

Ainsi les résultats de l'ensemble de ces analyses permettent de conforter la suspicion de lymphome mais ne sont pas spécifiques de cette maladie, des investigations par d'autres examens sont ainsi nécessaires pour confirmer le diagnostic de lymphome.

1.5.2. Diagnostic par examen cellulaire

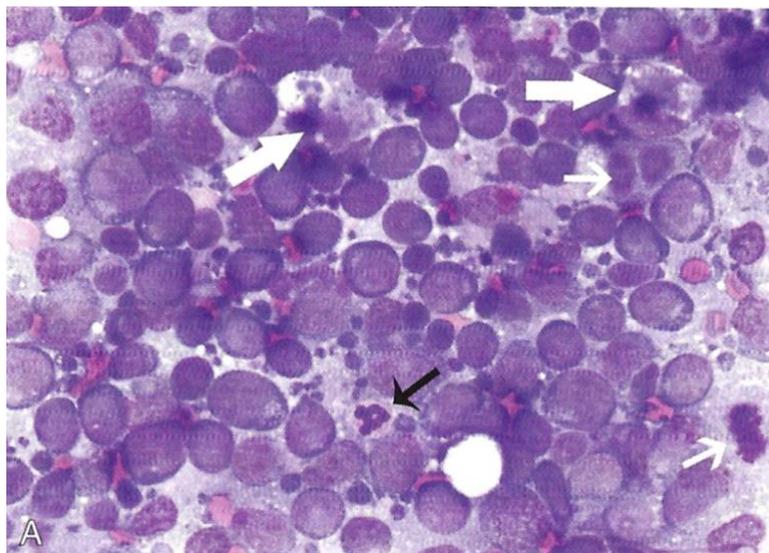
Cytologie et histologie des nœuds lymphatiques

Le diagnostic de lymphome et l'attribution d'un sous-type histologique passe par l'étude morphologique et phénotypique des cellules constituant la tumeur.

L'examen cytologique par aspiration du nœud lymphatique se fait avec une aiguille fine ayant pour avantage d'être un examen rapide, sensible, peu coûteux et peu invasif. Les précautions à prendre lors de sa réalisation sont d'éviter si possible les nœuds lymphatiques des zones réactives comme les nœuds lymphatiques mandibulaires ainsi que de ne pas être trop brusque lors des cytoponctions, les lymphocytes étant des cellules fragiles (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020). La majorité à plus de 80 % des lymphomes canins ont une infiltration des nœuds lymphatiques par de larges cellules néoplasiques faisant de la cytologie par aspiration à l'aiguille fine un examen de premier choix dans le diagnostic du lymphome. Sa sensibilité et sa spécificité sont évaluées à plus de 90 % chez l'Homme (Seelig et al. 2016).

Les cellules sont majoritairement de grands lymphocytes, de taille supérieure à deux fois le diamètre d'une hématie ou plus grand qu'un neutrophile, le nucléole peut être visible ou non et le cytoplasme est basophile (Figure 3) (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Figure 3 : Photographie d'une analyse cytologique réalisée au niveau d'un nœud lymphatique de chien atteint de lymphome (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020)



Flèche noire : représente un granulocyte neutrophile

Flèches blanches : indiquent les figures de mitose

Toutefois, dans certaines formes de lymphome, les lymphocytes sont de taille intermédiaire (approximativement la même qu'un granulocyte neutrophile) et certains lymphomes sont à petites cellules rendant plus complexe le diagnostic par cytologie (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

L'architecture du tissu n'étant pas conservée lors d'aspiration à l'aiguille fine, le diagnostic différentiel ne peut parfois être fait entre une hyperplasie réactive et un lymphome, cette première se manifestant également à la cytologie par de larges lymphocytes (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Ainsi, un examen histopathologique est recommandé sur nœud lymphatique si possible entier comprenant la capsule. Le nœud lymphatique est retiré chirurgicalement, les biopsies étant moins adéquates du fait du risque d'altération tissulaire lors du prélèvement, et placé dans du formol jusqu'à son envoi au laboratoire. Les images typiquement attendues sont une perte de l'architecture du nœud lymphatique avec une capsule non homogène et la présence de lymphocytes néoplasiques (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020). L'examen anatomo-pathologique des ganglions ou autres tissus infiltrés est la technique diagnostique de référence chez l'animal suspect de lymphome.

Cytologie et histologie des sites extra-nodaux

Des ponctions à l'aiguille fine du foie, de la rate et des nœuds lymphatiques abdominaux peuvent être réalisées sous échoguidage en cas de mise en évidence d'anomalie. Une biopsie de ces

tissus peut également être utile en cas de suspicion de lymphome sans mise en évidence d'infiltration des nœuds lymphatiques périphériques (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

En cas de suspicion de lymphome gastro-intestinal, des biopsies par voie endoscopique ou des biopsies étagées par laparotomie peuvent être réalisées. Ces biopsies sont recommandées afin de distinguer un lymphome digestif d'une entérite lymphocytaire (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

L'examen cytologique du liquide cérébro-spinal (LCS), ou d'épanchement thoracique ou abdominal peut être réalisé. Sur 27 échantillons, l'analyse cytologique du LCS est diagnostique de lymphome à 74 %. Dans une autre étude, il a été montré que les chiens atteints de lymphome avaient un taux augmenté de cellules au niveau du LCS dont 95 % à 100 % étaient des lymphocytes atypiques (Couto et al. 1984). La concentration en protéines du LCS peut également être augmentée (normalement inférieures à 25 mg/dL) (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Des biopsies au biopsy-punch peuvent être réalisées en cas de suspicion de lymphome cutané, au niveau de lésions représentatives mais non infectées (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

1.5.3. Diagnostic moléculaire

Les techniques de diagnostic moléculaires peuvent être utiles au diagnostic de lymphome en cas de doute entre un lymphome et une lymphocytose réactive mais sont surtout utiles pour caractériser la tumeur après diagnostic initial. Les examens se font à partir de tissus et cellules provenant du sang, des nœuds lymphatiques, de liquide d'effusion ou autre (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Les analyses réalisées comprennent l'histochimie, la cytochimie, l'immunohistochimie, l'immunocytochimie, la cytométrie en flux, la PCR (*Polymerase Chain Reaction*) et les techniques de cytogénétiques. Ainsi, l'immunophénotype (B ou T) ainsi que les indices de prolifération cellulaire comme le Ki67 peuvent être obtenus (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

L'immunophénotypage peut être utile au diagnostic initial mais aussi pour déterminer le type de cellules composant la tumeur. Les populations cellulaires sont normalement hétérogènes au sein des tissus, la mise en évidence d'une population de même immunophénotype suggère alors un lymphome. Des molécules spécifiques du lymphome B ou T sont recherchées, les CD (*Cluster of Differentiation*). Les CD spécifiques des cellules B sont le CD20 et le CD79a et ceux spécifiques des

cellules T sont le CD3. L'immunophénotype et l'aspect morphologique des cellules sont souvent associés mais ne sont pas forcément corrélés. En effet, dans une étude menée sur une série de neuf lymphomes T de haut grade et de leucémie, les cellules avaient pourtant un plasma d'apparence associé au lymphome B (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Les examens tels que l'immunohistochimie, l'immunocytochimie et la cytométrie en flux viennent compléter l'immunophénotypage. D'autres marqueurs spécifiques des cellules T sont mis en évidence avec le CD 3 (pan-T), CD4 (T helper), CD8 (T cytotoxique), de même pour les cellules B avec le CD79a, le CD20 et le CD21. Toutefois, il existe certaines cellules tumorales pouvant exprimer à la fois les marqueurs des cellules B mais aussi les marqueurs des cellules T. L'expression aberrante de CD est rapportée lors de lymphome en faisant un marqueur moléculaire intéressant à rechercher lors de suspicion de lymphome (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

De nouvelles techniques utilisant la recherche de molécules d'apoptose telles que la glycoprotéine P, le p53 ou la protéine Bcl-2 sont en cours d'étude et leur valeur clinique n'a pas encore été démontrée (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

1.5.4. Recherche de clonalité

Il arrive parfois que le diagnostic et la différenciation entre un processus bénin ou malin ne puisse se faire uniquement avec les méthodes diagnostiques citées précédemment.

La prolifération d'un clone est le principe même de la malignité. Une population cellulaire maligne est théoriquement issue de l'expansion d'un seul (ou de quelques) clone(s) caractérisée par un génome identique pour cette tumeur, ce qui est le cas pour les récepteurs à l'antigène des lymphomes B et T, contrairement aux lymphocytoses réactives où les cellules sont polyclonales pour les récepteurs aux antigènes. La PCR permet ainsi d'amplifier les régions des gènes codant pour ces récepteurs pour détecter les populations clonales de lymphocytes chez le chien. Ces tests de clonalité ont une sensibilité de 70 à 90 % en médecine humaine avec des résultats similaires chez le chien (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020), même si les amorces de PCR utilisées chez l'animal ne sont pas développées par patient et sont de ce fait plus polyvalentes mais moins spécifiques et moins sensibles pour détecter de faibles quantités du clone tumoral.

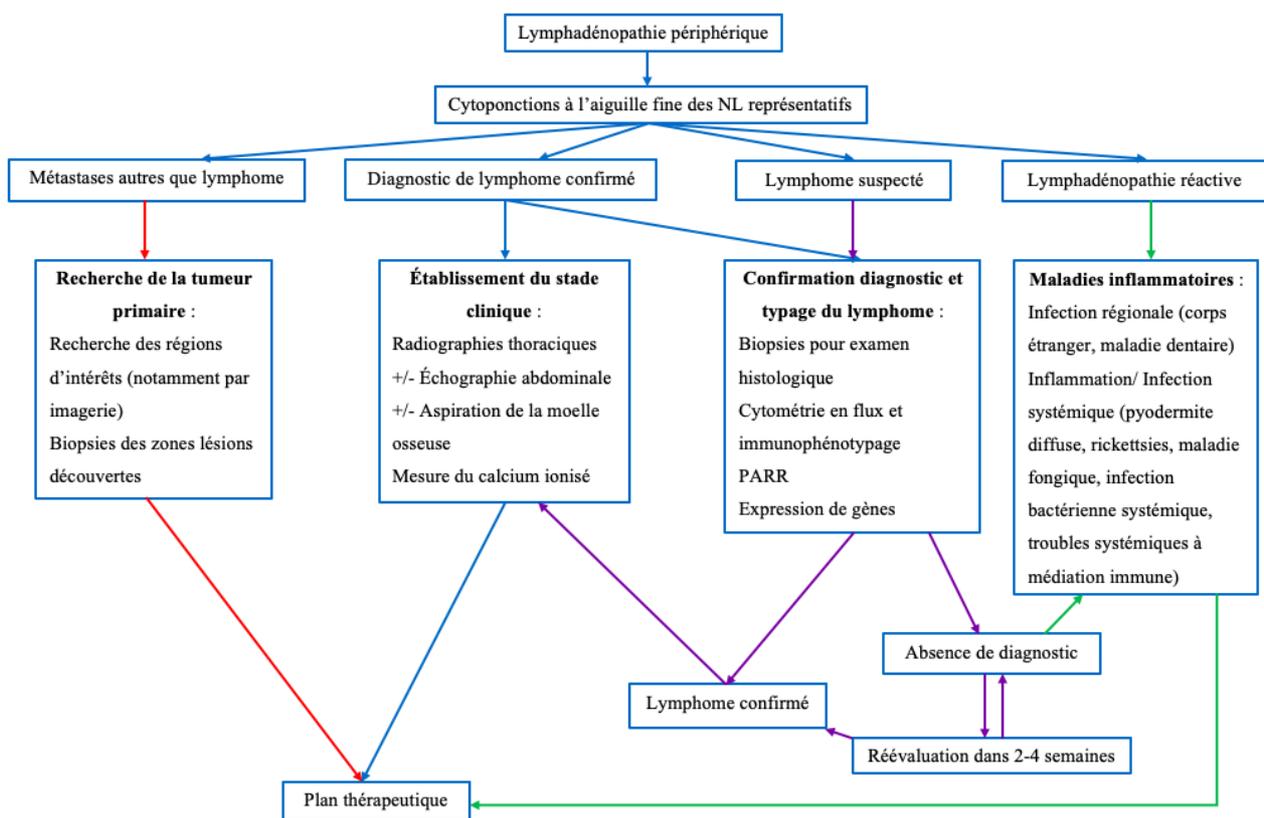
1.5.5. Biomarqueurs

La protéomique correspond à l'étude des protéomes c'est-à-dire l'analyse des protéines contenues dans une cellule définissant ainsi leurs signatures protéiques. Les protéines cellulaires

varient dans le temps en fonction de l'expression ou non de gènes sous influence de stimuli comme les facteurs de croissance ou les facteurs environnementaux. Les biomarqueurs étudiés actuellement sont des produits métaboliques, cytokines et protéines du sérum telles que la protéine réactive C (CRP), ou la lactate déshydrogénase (LDH) par exemple. Des études préliminaires ont été menées sur le protéome du chien mais aucune n'a encore démontré d'impact significatif sur le diagnostic (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Face à la multitude d'examen permettant de diagnostiquer le lymphome, un algorithme (Figure 4) a ainsi été développé pour établir une démarche diagnostique rigoureuse. Comme on peut le voir sur cette figure, la cytologie à l'aiguille fine de nœuds lymphatiques reste l'examen de première intention afin de diagnostiquer le lymphome.

Figure 4 : Algorithme de diagnostic d'une lymphadénopathie chez le chien (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020)



PARR: PCR for Antigen Receptor Rearrangements

1.6. Classification du lymphome

Plusieurs classifications du lymphome canin existent, basées sur la localisation anatomique, le stade clinique, ainsi que des critères histologiques. Nous détaillerons dans un premier temps les

différentes classifications puis les techniques ayant permis de contribuer à l'établissement d'un stade chez les patients.

1.6.1. Classification anatomique du lymphome

La classification anatomique du lymphome comprend les présentations cliniques de lymphome détaillées précédemment. La classification anatomique du lymphome multicentrique se fait selon le système de classification de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) permettant d'établir un stade et un sous-stade clinique et utilisée en routine chez le chien. Il apparaît que plus de 80% des chiens ont un lymphome de stade avancé, *a minima* III, lors du diagnostic (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020). Ces valeurs sont retrouvées dans le cadre du DLBCL, avec de plus 65 % des chiens atteints de ce type de lymphome présentant des signes systémiques avec principalement de l'apathie et de l'amaigrissement (Fourel 2013).

Tableau II : Classification de l'OMS du lymphome multicentrique canin en stades et sous-stades cliniques (Cuenca, Xhaard, et Mounier 2009)

Site anatomique	
A	Généralisé
B	Tube digestif
C	Thymus
D	Peau
E	Leucémie
F	Autre (y compris atteinte rénale unique)
Stade clinique	
I	Atteinte limitée à un seul nœud lymphatique ou du tissu lymphoïde situé dans un seul organe (sauf la moelle osseuse)
II	Atteinte régionale de plusieurs nœuds lymphatiques d'un même côté du diaphragme
III	Atteinte généralisée des nœuds lymphatiques
IV	Atteinte du foie et/ou de la rate, avec ou sans les signes des stades I à III

V	Atteinte du sang, de la moelle osseuse et/ou d'autres organes, avec ou sans les signes des stades I à IV
Sous-stade clinique	
a	Absence de signes cliniques
b	Présence de signes cliniques

1.6.2. Examens complémentaires contribuant à l'évaluation d'un stade

Radiographie

Les radiographies thoraciques et abdominales représentent un premier pas pour évaluer l'extension de la maladie. Un nombre important de chiens atteints de lymphome multicentrique présentent des anomalies à la radiographie thoracique, entre 60 à 75 % selon les études. Plus précisément, un tiers de ces patients ont une infiltration tumorale pulmonaire et deux-tiers une lymphadénopathie thoracique (au niveau des nœuds sternaux et trachéobronchiques). La lymphadénopathie médiastinale crâniale est évaluée chez 20 % des patients atteints de lymphome (Starrak et al. 1997). Des épanchements pleuraux peuvent également parfois être mis en évidence. (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Les radiographies abdominales sont désormais déconseillées car peu sensibles, même si elles peuvent permettre de mettre en évidence des anomalies de la rate, du foie et des nœuds lymphatiques iliaques ou mésentériques dans environ 50 % des cas. En pratique, elles sont cependant peu réalisées n'ayant que peu de différence de valeur pronostique entre le stade III et IV de lymphome multicentrique (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

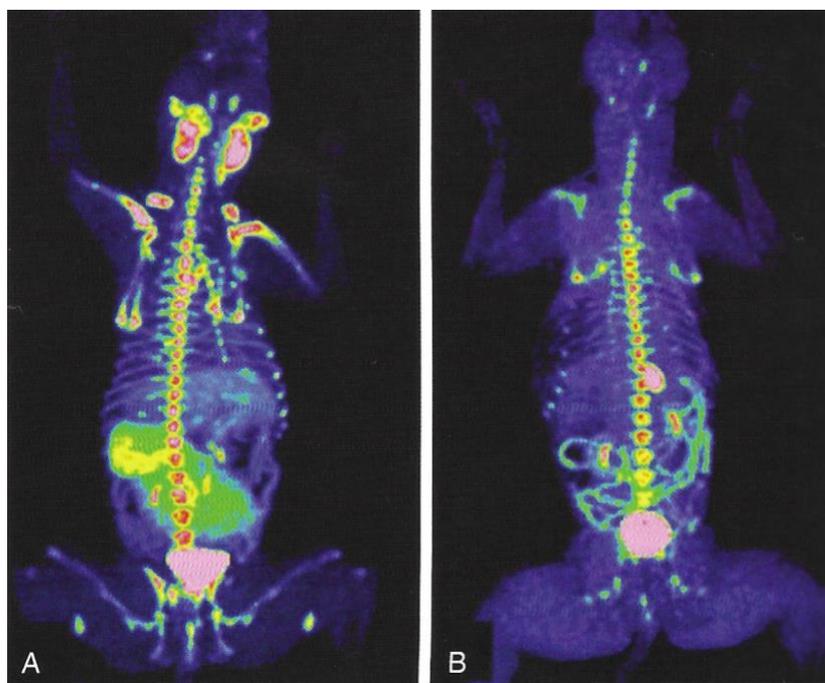
Échographie abdominale

L'échographie abdominale est très utilisée pour compléter le diagnostic et établir le stade clinique en réalisant des cytoponctions si les lésions périphériques ne sont pas significatives et l'attribution d'un stade mais n'est comme la radiographie abdominale, que peu utile pour l'établissement d'une valeur pronostique (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020), même si une thèse récemment menée à Oniris semble indiquer une valeur pronostique péjorative de l'infiltration hépatique chez le chien atteint de lymphome multicentrique (Bouillet 2020).

Nouvelles approches en imagerie

La tomodensitométrie CT (ou scanner) et dans une moindre mesure l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) sont de plus en plus utilisées pour les bilans d'extension en cancérologie dans les centres spécialisés. Les imageries TEP (Tomographie par Émission de Positons) et TEMP (Tomographie par Émission Monophotonique) couplées au scanner sont beaucoup moins développées qu'en médecine humaine. En effet, la TEP/CT est partie intégrante du suivi des patients traités notamment pour un lymphome en médecine humaine, couplée au ^{18}F -fluoro-D-glucose (^{18}F FDG) (plus rarement au ^{18}F -fluorothymidine (^{18}F FLT)) utilisé comme traceur en imagerie médicale au niveau des différents organes et masses tumorales (Figure 5).

Figure 5 : Exemple d'imagerie ^{18}F FLT PET-CT sur un chien de 3 ans avant et après chimiothérapie (d'après Lawrence et al. 2009) (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020)



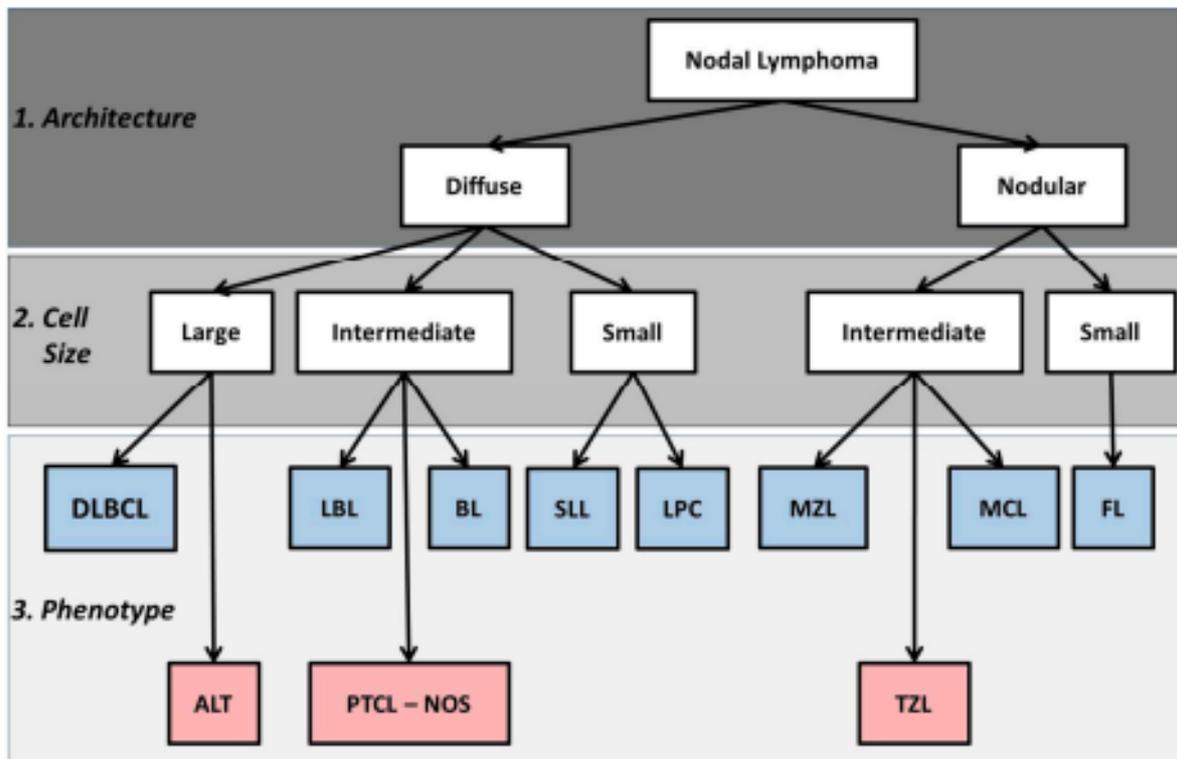
On remarque sur ces images que la fixation du ^{18}F FLT, marqueur de prolifération, se fait au niveau de nœuds périphériques, de la moelle osseuse et de la rate. Les résultats 3 semaines après traitement permettent de mettre en évidence une régression des nœuds lymphatiques mais toujours avec une fixation du produit au niveau de la moelle osseuse hématopoïétique. Les reins et la vessie sont visibles, s'agissant de la voie d'élimination de ce marqueur (Lawrence et al. 2009).

Leur utilisation comme gold standard en médecine humaine est loin d'être appliquée au chien (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

1.6.3. Classification histologique du lymphome

Plusieurs classifications histologiques ont été développées en médecine humaine et certaines ont été transposées aux chiens. La classification histologique utilisée est la classification REAL/WHO (*Revised European American Lymphoma/ World Health Organization*) comprenant des critères anatomiques, morphologiques (cytologie et histologie), et immunophénotypiques afin d'établir un diagnostic du sous-type de lymphome. La figure ci-dessous (Figure 6) récapitule les principaux sous-types histologiques utilisés dans la classification du lymphome (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Figure 6 : Principaux sous-types histologiques définis dans la classification histologique du lymphome (Seelig et al. 2016)

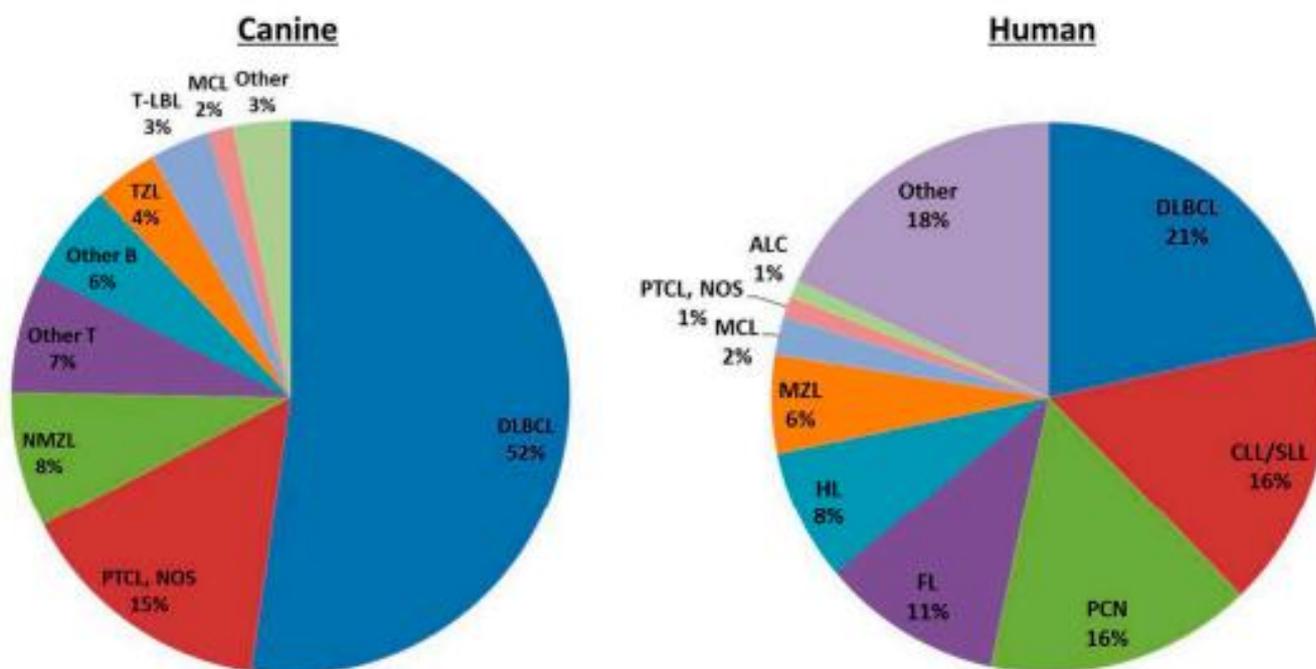


DLBCL : lymphome B diffus à grandes cellules ; *PTCL-NOS* : lymphome périphérique T, *MLZ* : lymphome de la zone marginale ; *TZL* : lymphome de la zone T ; *T-LBL* : lymphome à cellules T lymphoblastiques ; *MCL* : lymphome à cellules du manteau ; *SLL* : lymphome à petites cellules lymphocytiques ; *PCN* : néoplasies à cellules plasmatiques ; *FL* : lymphome folliculaire ; *HL* : lymphome hodgkinien ; *ALT* : lymphome à grandes cellules T anaplastiques ; *LBL* : lymphome lymphoblastique ; *BL* : lymphome de Burkitt ; *LPC* : lymphome lymphoplasmacytoïde.

En comparant 3 études évaluant l'incidence de chaque sous-type de lymphome chez le chien, il apparaît que le lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL) est le sous-type le plus

fréquemment rencontré chez le chien dans les trois études mentionnées, à 52 % dans l'étude de Seelig et al. (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020). En effet, d'autres études ont prouvé que le DLBCL est l'hémopathie maligne la plus fréquente chez le chien (Ponce et al. 2010) avec des proportions variant de 33 % (Vezzali et al. 2010) à 56,3 % (Sueiro, Alessi, et Vassallo 2004) selon les auteurs. En comparaison, il apparaît chez l'Homme comme représentant 30 à 40 % des LNH (Bai et al. 2005) dont 80 % des LNH agressifs (Cuenca, Xhaard, et Mounier 2009). Certaines races de chien présentent un risque plus élevé de développer ce sous-type de lymphome (Modiano et al. 2005). L'incidence du DLBCL canin est similaire à celle retrouvée chez l'Homme (Figure 7) (Seelig et al. 2016).

Figure 7 : Comparaison de l'incidence des sous-types de lymphome chez l'Homme et le chien (Seelig et al. 2016)



DLBCL : lymphome B diffus à grandes cellules ; PTCL-NOS : lymphome périphérique T, MZL : lymphome de la zone marginale ; TZL : lymphome de la zone T ; T-LBL : lymphome à cellules T lymphoblastiques ; MCL : lymphome à cellules du manteau ; SLL : lymphome à petites cellules lymphocytiques ; PCN : néoplasies à cellules plasmatiques ; FL : lymphome folliculaire ; HL : lymphome hodgkinien ; ALT : lymphome à grandes cellules T anaplastiques ; LBL : lymphome lymphoblastique ; BL : lymphome de Burkitt ; LPC : lymphome lymphoplasmacytoïde.

Le DLBCL est lui-même composé de types morphologiques définis par l'OMS, les deux principaux étant le centroblastique (prévalence au sein des DLBCL allant de 76,5 à 85,2 %) et l'immunoblastique (prévalence au sein des DLBCL allant de 11,1 % à 23,5 %) (Valli et al. 2011) (Fourrel 2013).

Ces classifications ont deux intérêts majeurs, le lymphome multicentrique n'étant pas une maladie unique : celui de pouvoir offrir des résultats de diagnostic reproductifs et comparables à ce qui existe en médecine humaine mais aussi de pouvoir mettre en lumière une tendance concernant le pronostic de l'animal en fonction du sous-type de lymphome diagnostiqué. Par exemple, les patients atteints de lymphome indolent (MLZ, LF, lymphome à petites cellules B ou T, lymphome riches en cellules B et T, TZL) ont une activité et un appétit conservé qu'importe le stade de la maladie et leur médiane de survie est assez élevée avec peu ou sans traitement (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

D'autres classifications histologiques existent comme la classification WF (*Working Formulation*) et la classification de Kiehl actualisée permettant de catégoriser les lymphomes comme de bas grade, de grade intermédiaire ou de haut grade (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020). L'inconvénient de ces classifications est qu'elles ne tiennent pas compte de la localisation anatomique du lymphome alors que celle-ci est incluse dans la classification REAL/WHO. La classification WF (Tableau III) catégorise les tumeurs en fonction de l'architecture du lymphome (diffus ou folliculaire) et du type cellulaire (petites cellules clivées, grandes cellules, immunoblastique) mais n'inclut pas d'information sur l'immunophénotype. Elle est reliée à la biologie de la tumeur et à la survie du patient. La classification de Kiehl (Tableau IV) tient compte en plus de l'immunophénotype (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Tableau III : Classification WF

Degré de malignité faible	Lymphocytaire diffus à petites cellules Folliculaire à petites cellules clivées Folliculaire mixte Mycosis fungoïdes
Degré de malignité intermédiaire	Folliculaire à grandes cellules Diffus à petites cellules clivées Diffus mixte Diffus à grandes cellules Diffus à cellules moyennes macronucléés
Degré de malignité élevé	Immunoblastique Lymphoblastique Diffus à petites cellules non clivées Pléomorphe mixte à petites et grandes cellules Pléomorphe à grandes cellules Inclassable

Tableau IV : Classification de Kiehl actualisée

	Lymphome B	Lymphome T
Bas grade	Lymphocytaire Prolymphocytaire Lymphoplasmocytaire Centrocytaire Centroblastique/ centrocytaire Cellules macronuclées de moyennes taille	Lymphocytaire Prolymphocytaire A petites cellules claires Pléomorphes à petites cellules Mycosis fongoïde (lymphome cutané)
Haut grade	Centroblastique polymorphe Centroblastique monomorphe Immunoblastique Lymphoblastique A petites cellules type Burkitt ou à cellules plasmocytoïdes	Pléiomorphe mixte à grandes cellules ou grandes cellules Immunoblastique Lymphoblastique Plasmocytoïde A grands lymphocytes granuleux

L'usage de ces classification a permis de révéler que 60 % à 80 % des lymphomes sont d'immunophénotype B et que la plupart sont de haut grade, seulement 5,3 % à 29 % sont considérés de faible grade (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Toutefois, nous pouvons remarquer que les lymphomes extra-nodaux ne sont encore que peu classifiés même si la localisation anatomique est incluse dans la classification REAL/WHO, par exemple l'histogenèse de ces formes pourrait être incluse pour affiner les classifications déjà existantes (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

BILAN :

Le lymphome multicentrique est la forme la plus courante de lymphome canin, généralement asymptomatiques de leur lymphome, représentant 80 % des lymphomes touchant majoritairement les chiens d'âge moyen compris entre 6 et 9 ans (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020). L'immunophénotype le plus fréquemment rencontré est le B à 80 % (Vezzali et al. 2010).

Son étiologie n'est encore que peu établie mais semble comprendre des facteurs intrinsèques (génétiques, immunologiques) ainsi qu'extrinsèques (infections, environnement). Le gold standard pour le diagnostic repose sur l'examen anatomopathologique des ganglions ou autres tissus infiltrés.

Face à la diversité des lymphomes multicentriques, des classifications anatomiques et histologiques ont été établies. Le gold standard de la classification anatomique est celui proposée par l'OMS (Tableau II), les stades cliniques étant établis par imagerie, avec le développement de ces dernières années du scanner et dans une moindre mesure de la TEMP et de la TEP/CT par analogie à ce qui est réalisé en médecine humaine.

La classification histologique va avoir un intérêt dans le choix du traitement et le pronostic du lymphome, ce qui sera étudié dans la suite de cette thèse. Il apparaît que le DLBCL est la forme la plus fréquente de lymphome en médecine humaine comme canine, avec des proportions variant de 33 % (Vezzali et al. 2010) à 56,3 % (Sueiro, Alessi, et Vassallo 2004) chez le chien.

2. Traitements du lymphome multicentrique

La survie des chiens atteints de lymphome de grade intermédiaire ou de haut grade dont fait partie le DLBCL est limitée sans traitement, elle est estimée entre 4 à 6 semaines avec des variations individuelles (Gregory MacEwen et Hurvitz 1977).

Des thérapeutiques sont donc nécessaires afin de prolonger la survie des chiens atteints de lymphome, de nombreux traitements existent, imposant un choix qu'il convient de faire en fonction de plusieurs facteurs. Tout d'abord, l'état du chien est évalué par examen clinique et des examens complémentaires sont réalisés. Par exemple, un chien présentant une leucopénie due à une chimiothérapie antérieure ne pourra pas être soumis à une chimiothérapie trop agressive, la myélosuppression pouvant déclencher une septicémie (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Le choix du traitement dépend aussi du stade et sous-stade clinique de la maladie, des facteurs pronostiques de la présence de syndrome paranéoplasique mais aussi du grade histologique, les lymphomes de haut grade ayant une chimiosensibilité plus forte que celui de bas grade par exemple. Le client doit être pris en compte, en fonction de ses attentes, par exemple s'il ne veut pas de chimiothérapie avec injection, mais aussi de ses disponibilités financières et du temps qu'il peut

investir pour son animal. Il participe ainsi au choix du traitement, c'est pourquoi il convient de lui expliquer l'efficacité et les effets secondaires de chaque traitement auquel peut prétendre son chien afin qu'il puisse faire un choix éclairé (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

A la suite du diagnostic de lymphome, se met en place un premier traitement appelé le protocole d'induction visant à induire une rémission durable supérieure à 6 mois. Cette rémission peut ensuite être entretenue par un protocole de maintenance. Un échappement ou une rechute peuvent se produire et se traduisent par la réapparition de symptômes. Il convient alors d'induire une rémission à nouveau après l'échappement de l'animal au protocole, on parle de réinduction s'il s'agit du même protocole ou si l'animal y est réfractaire et que d'autres protocoles sont employés, on parle alors de protocole de sauvetage (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Le lymphome canin est une maladie systémique et nécessite donc une thérapie systémique pour permettre avoir une chance d'obtenir une rémission et augmenter la durée de survie du chien. Dans de rares cas, si le lymphome est limité à un seul site, l'animal peut être traité localement par chirurgie ou radiothérapie (utilisée principalement lors de lymphome des cavités nasales) mais il devra être réévalué régulièrement (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

2.1. Traitement aux anti-inflammatoires

Les glucocorticoïdes comme la prednisone induisent l'apoptose des lymphocytes et des lymphoblastes. Ils sont couramment utilisés dans le traitement du lymphome canin majoritairement lors de polychimiothérapie. Néanmoins, ils peuvent être envisagés en première ligne de traitement en monothérapie lors de problèmes financiers des propriétaires ou de tout autre problème. La réponse engendrée est assez courte, durant généralement entre 1 à 3 mois selon les études et cette réponse est le plus souvent partielle (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020), (Zandvliet 2016). De plus, les patients devront être informés du risque accru de développer une résistance aux autres médicaments de chimiothérapie après leur administration. En effet, les glucocorticoïdes diminuent le taux de réponse et de la période de rémission des patients lorsqu'ils sont utilisés en amont d'un traitement de polychimiothérapie (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) n'ont que peu d'intérêt dans le traitement du lymphome canin, les ganglions lymphatiques néoplasiques exprimant pas ou peu de prostaglandines E2 et de cyclooxygénase 2 (COX-2) (Zandvliet 2016).

2.2. Traitement par chimiothérapie

La polychimiothérapie systémique est considérée à l'heure actuelle comme le traitement de choix du lymphome canin. L'objectif du traitement est d'obtenir un effet maximal avec un minimum de consultations, de médicaments et de toxicité pour limiter l'inconfort de l'animal et du propriétaire.

De nombreux protocoles de polychimiothérapie ont été développés ces trente dernières années. En pratique courante vétérinaire, les résultats obtenus par chimiothérapie semblent moins bons que ceux décrits dans la littérature. La différence entre ces résultats pourrait être due au faible nombre d'animaux dans les protocoles et l'absence de groupe randomisé de la plupart des études. De plus, le fait que les animaux soient souvent à des stades cliniques différents lors de l'inclusion et la subjectivité des critères de réponses avant les publications du VCOG (*Veterinary Cooperative Oncology Group*) rendent la comparaison entre protocoles compliquée (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Par ailleurs, préalablement à toute séance de chimiothérapie, il convient d'effectuer une analyse hématologique pour vérifier l'absence de contre-indication, liée à l'effet myélosuppressif de la chimiothérapie. La séance ne devrait être réalisée que si le comptage de neutrophiles est supérieur à 1 500/ μ L et le comptage en plaquettes supérieur à 50 000/ μ L (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

2.2.1. Chimiothérapie par polychimiothérapie

De nombreux protocoles sont dérivés du protocole CHOP (Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicine®, Oncovin® et Prednisolone) initialement développé en oncologie humaine.

Le protocole CHOP est devenu le gold standard dans le traitement des LNH humains de grade intermédiaire ou de haut grade grâce à une étude menée sur plus de 1 000 patients atteints de cette catégorie de lymphomes montrant que ce protocole CHOP était le plus efficace et le plus sûr comparé à des protocoles plus compliqués (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Ce protocole a donc été transposé par analogie au chien et reste le traitement le plus employé à l'heure actuelle pour les lymphomes multicentriques même si aucune étude clinique randomisée n'a été développée permettant de privilégier un des protocoles dérivés du protocole CHOP chez le chien (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Tableau V : Protocole CHOP utilisé chez le chien (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020)

SEMAINE	Prednisolone (DERMIPRED®) Quotidien	Cyclophosphamide (ENDOXAN®)	Vincristine (ONCOVIN®)	Doxorubicine (HYDROXYDAU NORUBICINE®)
1	2 mg/kg/j PO		0,7 mg/m ² IV	
2	1,5 mg/kg/j PO	250 mg/m ² PO ou IV		
3	1 mg/kg/j PO		0,7 mg/m ² IV	
4	0,5 mg/kg/j PO			30 mg/m ² IV
5				
6			0,7 mg/m ² IV	
7		250 mg/m ² PO ou IV		
8			0,7 mg/m ² IV	
9				30 mg/m ² IV
10				
11			0,7 mg/m ² IV	
12		250 mg/m ² PO ou IV		
13			0,7 mg/m ² IV	
14				30 mg/m ² IV
15				
16			0,7 mg/m ² IV	
17		250 mg/m ² PO ou IV		
18			0,7 mg/m ² IV	
19				30 mg/m ² IV

Ce protocole demande quelques précautions (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020) :

- Le traitement est arrêté à la 19^{ème} semaine si une rémission complète est obtenue
- Une analyse hématologique avec notamment un comptage des neutrophiles doit être réalisé avant chaque séance. Si le nombre de neutrophiles est inférieur à 1 500/ μ L, un comptage des neutrophiles doit être fait à nouveau 5 à 7 jours après
- Du furosémide à la dose de 1 à 2 mg/kg doit être administré par voie orale ou intraveineuse en même temps que le cyclophosphamide pour réduire le risque d'apparition de cystite hémorragique stérile chez le chien. Si malgré tout, cela se produit, le cyclophosphamide devra être remplacé par du chlorambucil à la dose de 1,4 mg/kg par voie orale aux dates programmées de ce traitement

La version du CHOP présentée dans le tableau ci-dessus a quelques inconvénients, notamment la fréquence quasi-hebdomadaire des traitements allant jusqu'à 19 semaines. Afin d'alléger la procédure pour l'animal et le propriétaire (une hospitalisation de 24 heures étant nécessaire à chaque séance), des variantes sont souvent choisies avec une période d'induction (injections hebdomadaires) plus courte (environ 4 semaines) suivie d'une maintenance consistant en un traitement toutes les trois semaines. Aucune comparaison rigoureuse de ces protocoles n'a été publiée mais à l'usage, ces variantes semblent avoir une efficacité et une tolérance similaires.

Les protocoles conventionnels basés sur les protocoles CHOP entraînent une rémission complète dans 60 à 90 % des cas, avec une médiane de survie de 6 à 12 mois en fonction du protocole choisi. 20 à 25 % des chiens vivent deux ans ou plus après la mise en place de ces protocoles. Une comparaison des durées de rémission en fonction des protocoles dérivés du CHOP décrits des durées comprises entre 3 et 12 mois. Toutefois, ces résultats restent à nuancer encore une fois, n'ayant pas de standardisation de l'évaluation de l'efficacité au moment où la plupart de ces études ont été publiées (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020). Dans une étude publiée en 2013, menée à Oniris, sur 26 chiens atteints de lymphome B traités par chimiothérapie quel que soit le protocole, celle-ci permettait un taux de rémission complète de 21,8 % et de rémission partielle de 59,4 % avec une médiane de rémission de 175,5 jours (21 à 1272 jours). La médiane de survie post-diagnostic est de 221 jours dans cette étude (Fourel 2013).

Certains protocoles dérivés du CHOP incluent la L-asparaginase au tout début ou au cours du protocole. La L-asparaginase est réputée pour réduire le risque de syndrome de lyse tumorale lors de l'induction. Certaines études semblent indiquer que son ajout n'augmente pas significativement le taux et la durée de rémission et suggèrent ainsi de conserver ce traitement comme traitement de sauvetage même si elle reste couramment utilisée en médecine vétérinaire notamment lors de protocole COPLA (L-asparaginase, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone, doxorubicine) (Tableau VI) (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020) (MacDonald et al. 2005).

Il s'agit notamment du protocole le plus employé en cas de DLBCL canin. Aucune différence significative de toxicité n'est mise en évidence entre les deux protocoles, des neutropénies, des diarrhées et des vomissements étant les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés (MacDonald et al. 2005).

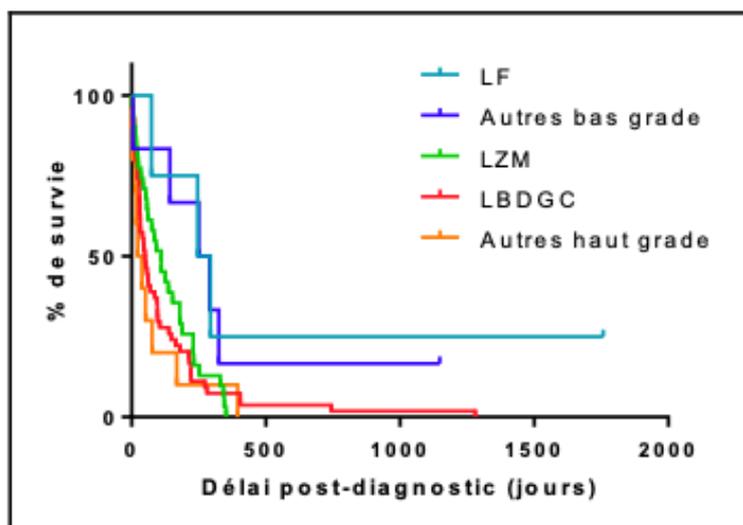
Tableau VI : Protocole COPLA utilisé chez le chien

SEMAINE	Prednisolone (DERMIPRED®) Quotidien	L-asparaginase (KIDROLASE®)	Cyclophosphami de (ENDOXAN®)	Vincristine (ONCOVIN®)	Doxorubicine (HYDROXYDA UNORUBICIN E®)
Induction					
1	0,5 à 1 mg/kg/ jour PO	400 UI/kg IM			
2			250 mg/m ² PO	0,75 mg/m ² IV	
3				0,75 mg/m ² IV	
4				0,75 mg/m ² IV	
Maintenance (6 cycles maximum)					
1 (ou 10)	Dose minimale efficace				30 mg/m ² IV
4			250 mg/m ² PO	0,75 mg/m ² IV	
7			250 mg/m ² PO	0,75 mg/m ² IV	

Dans cette même étude publiée en 2013, sur 11 chiens traités par chimiothérapie, la durée de rémission est de 197 jours pour les chiens traités par chimiothérapie (21- 1272 jours) associé à une durée de survie globale de médiane 220 jours post-diagnostic (Fourel 2013). Nous pouvons remarquer que cette durée de rémission est supérieure à celle observée pour les lymphomes B de manière générale et la durée de survie post-diagnostic semble similaires dans les deux groupes de cette étude. Une autre étude incluant 7 chiens atteints de DLBCL de stade clinique III ou IV dans un groupe témoin qui n’avaient jamais été traités auparavant et qui ont été traités avec un protocole COPLA a entraîné une rémission durant 41 jours chez ces chiens-là, que leur rémission soit complète (71,4 %) ou non (Marconato et al. 2014) .

Toutefois, il ne s’agit que de quelques études affichant des résultats spécifiquement pour les DLBCL, certaines études faisant peu de distinctions entre le sous-type de lymphome et les durées de rémission et de survie au lymphome alors que la réponse au traitement dépend du sous-type de lymphome (Figure 8).

Figure 8 : Courbe de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon le sous-groupe histologique chez des chiens atteints de lymphome B (n=105) (Fourel 2013)



LF : lymphome folliculaire ; LZM : lymphome de la zone marginale ; LBDGC : lymphome diffus à grandes cellules ; n : nombres de chiens de l'étude

Une question reste en suspens concernant l'utilisation de la chimiothérapie à long terme après une période d'induction de maximum 6 mois. Le traitement de maintenance n'a pas démontré de valeur significative lors de traitement du LNH humain. Toutefois, les résultats ne peuvent pas être facilement transposables au chien, les traitements d'induction étant utilisés à dose beaucoup plus agressive chez l'Homme (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Même si la polychimiothérapie reste l'option thérapeutique de premier choix chez le chien, ces protocoles ont un certain coût dépendant des molécules choisies, de la taille de l'animal, de la fréquence d'administration des molécules et des examens complémentaires réalisés pour évaluer les effets secondaires et la réponse au traitement. Cependant, ce traitement permet ainsi au chien de retrouver une bonne qualité de vie et très peu de clients seraient mécontents d'avoir fait appel à ce genre de traitement (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020) (Mellanby, Herrtage, et Dobson 2002).

2.2.2. Chimiothérapie par monothérapie

Les agents de chimiothérapie les plus efficaces du lymphome canin comprennent la L-asparaginase, la vincristine, la doxorubicine, le cyclophosphamide et la prednisolone qui font partie de protocoles de polychimiothérapie comme nous avons pu le voir. Cependant, d'autres molécules sont décrites pour avoir une action contre le lymphome chez le chien : rabacfosadine, vinblastine, actinomycine D, mitoxantrone, chlorambucil, ifosfamide, cytosine arabinoside, gemcitabine et la

lomustine (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020). Toutes ces molécules offrent un large panel de possibilités de monothérapie que nous allons détailler. L'activité de l'ifosfamide, de la cytosine arabinoside, de la gemcitabine et de la procarbazine semble trop mineure pour que ces molécules soient utilisées en monothérapie pour cette pathologie (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Parmi toutes les monothérapies existantes, le protocole à la doxorubicine toutes les trois semaines à la dose de 30 mg/m² IV en pouvant aller jusqu'à 5 à 6 traitements semble la plus efficace, mais reste moins efficace en terme de résultats de rémission durable qu'une polychimiothérapie comprenant de la doxorubicine (Zandvliet 2016). L'ajout de cyclophosphamide peut se faire à la dose de 50 mg/m² quotidiennement pendant 3 jours en commençant le même jour que la doxorubicine. Une comparaison entre le protocole prednisolone/ doxorubicine avec le protocole prednisolone/ doxorubicine et cyclophosphamide a été réalisée et les résultats étaient significativement augmentés avec des périodes de rémission respectivement de 8,2 mois contre 5,6 mois mais des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer cette tendance (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Un protocole à la lomustine peut être entrepris par voie orale à 70 mg/m² toutes les trois semaines pouvant aller jusqu'à 5 traitements en cas de réticence du propriétaire à utiliser des molécules par voie intraveineuse. Dans une série de cas, ce traitement a été associé à une faible durée de rémission d'environ 40 jours dans la littérature même si d'après l'expérience de vétérinaires, des périodes de rémission de plusieurs mois ont pu être observées (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

L'ajout de ces molécules aux protocoles CHOP standard n'a pas démontré de valeur ajoutée pour l'instant et ces molécules sont plutôt réservées pour les traitements de sauvetage, mais il convient de garder en mémoire qu'elles constituent une alternative thérapeutique parfois moins agressive, ou moins coûteuse également financièrement et/ou en termes de temps (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020). Certaines de ces molécules restent toutefois difficilement accessibles en pratique aux vétérinaires français (ruptures de stock chroniques pour la lomustine, interdiction de la gemcitabine et de la rabacfosadine, coût de la mitoxantrone...).

2.2.3. Protocoles en cas de rechute

Lors de progression de lymphome, il convient de noter que suite au protocole d'induction des clones de cellules tumorales résistants aux médicaments dits *Multi Drugs Resistant* (MDR) risquent de se développer. Cette résistance serait associée à un efflux actif de médicaments cytostatiques par

des protéines de transport de la famille des cassettes de liaison à l'ATP (Adénosine TriPhosphate) (ABC). Cela comprend la glycoprotéine P (ABCB1), MRP1 (ABCC1) et BCRP (ABCG2). Une étude en 2015 portant sur 107 échantillons tumoraux a permis de montrer que cette résistance était liée à une expression accrue des ARNm ABCB1 et ABCG2 (Zandvliet et al. 2015). Deux options thérapeutiques sont disponibles pour limiter cette résistance médicamenteuse, soit en l'inversant avec des inhibiteurs de la glycoprotéine P et de la BCRP ou en utilisant des médicaments cytotoxiques qui ne sont ni des substrats de la glycoprotéine P ni de la BCRP (Zandvliet 2016). La glycoprotéine P est une pompe à efflux qui permet de faire sortir le médicament de la cellule tumorale et est codé par le gène MDR1 (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Lors de rechute, il est d'abord recommandé d'utiliser le même protocole qu'à l'induction, si au minimum deux mois séparent les deux protocoles. L'usage de la doxorubicine à doses cumulative peut avoir des effets cardiotoxiques, pouvant être limités par des protecteurs cardiaques mais il s'agit d'un paramètre à prendre en compte par les propriétaires lorsqu'un traitement initial avait été pris avec cette molécule. Le protocole dure alors moitié moins de temps que celui d'induction mais permet d'obtenir la meilleure réponse à la réinduction, semblant plus élevée lorsque les chiens n'ont pas reçu de chimiothérapie pendant plusieurs mois. L'usage d'un protocole de type CHOP en réinduction montre des taux de rémission compris entre 80 et 90 % chez les chiens étant déjà en rémission suite à leur protocole d'induction (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

D'autres agents de sauvetage peuvent être utilisés seuls ou en combinaison en cas d'échec du traitement d'induction initial ou lors de la réinduction. Les molécules envisagées sont l'actinomycine D, mitoxantrone, rabacfosadine, doxorubicine (si non utilisée lors de l'induction), dacarbazine, temozolomide, lomustine, L-asparaginase, mechlorethamine, vincristine, vinblastine, procarbazine, prednisolone et etoposide. Les taux de réponses globaux à ces molécules sont compris entre 40 et 90 % en fonction des études chez le chien mais avec des temps de rémission assez courts compris entre 1,5 à 2,5 mois indépendamment de la complexité du protocole utilisé. La comparaison entre les différents protocoles est encore une fois complexe, compte tenu du faible nombre d'animaux compris dans chaque protocole ne permettant pas d'établir de statistiques représentatives de la population et de comparer réellement les résultats obtenus avec les différents protocoles (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

2.3. Traitement par radiothérapie

Les cellules lymphoïdes néoplasiques sont radiosensibles mais le lymphome est une maladie systémique et donc la radiothérapie joue un rôle limité dans sa prise en charge. Néanmoins, elle est

utilisée en pratique pour les formes localisées et dans une moindre mesure les formes multicentriques, en tant que traitement de monothérapie ou de traitement adjuvant. Ces indications sont (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020):

- Thérapeutique des lymphomes multicentriques de stade I ou des lymphomes extra-nodaux isolés
- Traitement palliatif de maladies locales comme le lymphome rectal
- Radiothérapie globale combinée à une transplantation de moelle osseuse ou de cellules somatiques
- Radiothérapie du corps entier ou de la moitié après une rémission induite par la chimiothérapie

L'irradiation de la moitié du corps a été investiguée en la combinant avec une chimiothérapie de consolidation ou de maintenance. Des études préliminaires suggèrent que l'ajout de la radiothérapie utilisée chez des chiens en rémission complète ou totale semble assez sûre d'un point de vue toxicité. Une étude pilote délivrant une fraction de 1 Gray (Gy) au corps entier de sept chiens atteints de lymphome résistants aux médicaments entraîne une rémission non durable évaluée entre 1 et 4 semaines (Brown et al. 2006). Pour contrer la toxicité de la radiothérapie du corps entier, des transplantations de cellules souches ou de moelle osseuse sont réalisées en médecine humaine mais ne sont encore que peu développées en médecine vétérinaire (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020), (« Le futur de la radiothérapie » 2021).

Les investigations restent cependant limitées sur l'usage de la radiothérapie dans le traitement du lymphome, à cause du coût du traitement et du manque d'accessibilité à ce traitement, ce genre d'équipement n'étant pas disponible dans les cliniques vétérinaires en routine (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Les effets indésirables de la radiothérapie rapportés sont (« Le futur de la radiothérapie » 2021) :

- A court terme (quelques jours après et pouvant durer plusieurs semaines) peu sévères et auto-résolutifs : érythème, desquamation, conjonctivite.... Un traitement de soutien peut quand même être mis en place pour améliorer la qualité de vie de l'animal à ce moment-là
- A long terme, survenant souvent plus de 6 mois après la fin du traitement : parfois hyperpigmentation ou alopecie mais souvent ils peuvent être plus graves et irréversibles (fibrose, nécrose, cataracte...)

La radiothérapie est utilisée principalement dans le cadre des lymphomes des cavités nasales chez le chien, cancer assez rare. Ces tumeurs agressives le sont surtout localement et ne métastasent que tardivement, la radiothérapie externe constitue donc le traitement de choix, pouvant être associé

à de la chimiothérapie en cas d'atteinte nasale avec ostéolyse ou d'atteinte sinusale (Soyer et Muller-Fleurisson 2007).

2.4. Chirurgie

La plupart des chiens atteints de lymphome ont une forme multicentrique et nécessitent un processus thérapeutique systémique. La chirurgie peut être utilisée pour traiter des lymphomes focaux (stade I) ou extra nodaux. Toutefois, elle est peu réalisée en pratique, la plupart des lymphomes étant diagnostiqués à un stade avancé comme nous avons pu le voir précédemment.

La splénectomie ne devrait être envisagée que si le lymphome n'est pas retrouvé en d'autres sites, s'il s'agit d'une forme indolente de lymphome ou en cas de rupture splénique. Une étude ancienne portant sur 16 chiens atteints de lymphomes ayant eu splénectomie suivie d'une chimiothérapie a montré dans les 6 semaines suivant la splénectomie, 5 chiens sont décédés de CIVD (Coagulation IntraVasculaire Disséminée) et sepsis. Soixante-six pourcent des chiens restants ont eu une réponse complète et 7 des chiens ont eu une médiane de survie de 14 mois. Toutefois, l'absence de données histologiques du lymphome ou du stade clinique des patients de l'étude empêchent de conclure quant à l'apport de cette étude même si le suivi a montré des survies de ces animaux à environ 1 an (Brooks et al. 1987).

2.5. Traitement faisant appel à des agents immunologiques ou biologiques

2.5.1. Anticorps monoclonaux

Le rituximab est aujourd'hui beaucoup utilisé en médecine humaine en combinaison avec un protocole de chimiothérapie de type CHOP. Des protocoles similaires ont été testés chez le chien mais montrent une absence de fixation de cet anticorps qui ne reconnaît pas les cellules tumorales de lymphome et les patients développent en plus un anticorps dirigé contre cet anticorps humanisé (Impellizeri et al. 2006). Un anticorps monoclonal anti-CD20 canin a été développé et a été testé sur modèles murins ainsi que sur des beagles sains entraînant une déplétion considérable de la lignée B en faisant un bon anticorps au lymphome B canin mais des études supplémentaires sont nécessaires pour prouver son efficacité et évaluer sa toxicité (Mizuno et al. 2020)

Des anticorps spécifiques des cellules B, le bontuvetmab et des cellules T, le tamtuvetmab avaient été approuvés dans le traitement du lymphome chez le chien mais les essais cliniques ont montré que leur fixation ne permettait pas d'avoir d'effet clinique, entraînant leur retrait du marché

(David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020). Cette partie évoquée succinctement sera développée dans la suite de la thèse.

2.5.2. Vaccins antitumoraux

Diverses stratégies vaccinales sont étudiées chez les chiens atteints de lymphome dont des extraits de cellules tumorales tuées combinées avec de l'adjuvant de Freund ou des vaccins composés de cellules autologues tuées sont testés mais aucun ajout n'est apporté en termes de durée de rémission ou de survie globale actuellement (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020). Des vaccins ciblant la télomérase chez des chiens atteints de lymphome ont également été testés mais seulement sur un nombre faible d'animaux non randomisés, sans population témoin ne permettant pas de tirer de conclusions à l'heure actuelle quant à leur efficacité (Gavazza et al. 2013).

D'autres études basées sur l'immunothérapie adaptative sont en cours de recherche sur des chiens porteurs du LNH (O'Connor et al. 2012).

2.6. Évaluation de l'efficacité d'un traitement

Afin de pouvoir comparer les résultats en termes d'efficacité des différents essais cliniques sur le lymphome non-hodgkinien, l'établissement de normes standardisées pour évaluer la réponse au traitement sont nécessaires. Pour cela, en 1999, en médecine humaine, des experts internationaux en oncologie, radiologie et radiothérapie notamment se sont réunis afin de revoir la définition de la réponse thérapeutique ainsi que les critères permettant de conclure à la réponse à un traitement dans les essais cliniques définissant la réponse complète, la réponse complète non confirmée ainsi que la réponse partielle (Cheson et al. 1999). De nombreuses études sur le lymphome non-hodgkinien se sont ensuite basées sur ces critères pour définir les réponses aux traitements comme c'est le cas par exemple dans l'étude de Witzig et al. publiée en 2002 portant sur la troisième phase de l'essai clinique sur le ZEVALIN®, médicament que nous détaillerons dans la suite de la thèse.

Ce modèle a par la suite été révisé en 2007, incorporant la TEP, examen privilégié dans l'étude des lésions comme nous avons pu le voir précédemment dans l'évaluation de la réponse et abandonnant la définition de rémission complète incertaine définie en 1999 (Cheson et al. 2007).

Les recherches permettant d'affiner petit à petit les critères d'efficacité du lymphome, lors de la 12^{ème} Conférence Internationale sur le Lymphome Malin (ICLM) en 2014, les sous-comités d'imagerie et de clinique ont présenté une modernisation de l'évaluation de l'efficacité du traitement du lymphome, nécessité évoquée lors de la précédente ICLM ayant eu lieu en 2011. Cette

modernisation se manifeste au niveau de la définition d'infiltration d'un site (Tableau VII), la TEP-FDG étant préconisée dans le classement initial et l'évaluation de la réponse des lymphomes avides de FDG (la plupart des lymphomes l'étant). Nous remarquons également que la progression du lymphome ne se définit plus que par la progression d'un seul site et non plus par le SPD (somme des produits des diamètres perpendiculaires de multiples lésions) et que la splénomégalie se définit par une longueur du grand axe supérieur à 13 cm sur les images du scanner.

Tableau VII : Tableau récapitulant les critères permettant d'évaluer l'implication d'un site en fonction du caractère avide FDG de la tumeur chez l'Homme (Cheson et al. 2014)

Tissue Site	Clinical	FDG Avidity	Test	Positive Finding
Lymph nodes	Palpable	FDG-avid histologies	PET-CT	Increased FDG uptake
		Nonavid disease	CT	Unexplained node enlargement
Spleen	Palpable	FDG-avid histologies	PET-CT	Diffuse uptake, solitary mass, miliary lesions, nodules
		Nonavid disease	CT	> 13 cm in vertical length, mass, nodules
Liver	Palpable	FDG-avid histologies	PET-CT	Diffuse uptake, mass
		Nonavid disease	CT	Nodules
CNS	Signs, symptoms		CT	Mass lesion(s)
			MRI	Leptomeningeal infiltration, mass lesions
			CSF assessment	Cytology, flow cytometry
Other (eg, skin, lung, GI tract, bone, bone marrow)	Site dependent		PET-CT*, biopsy	Lymphoma involvement

CSF : liquide cérébro-spinal ; *CT* : tomodensitométrie ; *FDG* : fluorodeoxyglucose ; *MRI* : Imagerie à Résonance Magnétique (*IRM*) ; *PET* : Tomographie par Émission de positons (*TEP*)

Les critères de réponse thérapeutique sont ensuite définis tenant compte des définitions d'infiltration définies précédemment et de la classification Ann Arbor modifiée (Tableau VIII) (Cheson et al. 2014).

Tableau VIII : Tableau résumant les critères de réponse thérapeutique mis à jour en 2014
chez l'Homme (Cheson et al. 2014)

Response and Site	PET-CT-Based Response	CT-Based Response
Complete	Complete metabolic response	Complete radiologic response (all of the following)
Lymph nodes and extralymphatic sites	Score 1, 2, or 3 ² with or without a residual mass on 5PS ¹ It is recognized that in Waldeyer's ring or extranodal sites with high physiologic uptake or with activation within spleen or marrow (eg, with chemotherapy or myeloid colony-stimulating factors), uptake may be greater than normal mediastinum and/or liver. In this circumstance, complete metabolic response may be inferred if uptake at sites of initial involvement is no greater than surrounding normal tissue even if the tissue has high physiologic uptake	Target nodes/nodal masses must regress to ≤ 1.5 cm in LDi No extralymphatic sites of disease
Nonmeasured lesion	Not applicable	Absent
Organ enlargement	Not applicable	Regress to normal
New lesions	None	None
Bone marrow	No evidence of FDG-avid disease in marrow	Normal by morphology; if indeterminate, IHC negative
Partial	Partial metabolic response	Partial remission (all of the following)
Lymph nodes and extralymphatic sites	Score 4 or 5 ¹ with reduced uptake compared with baseline and residual mass(es) of any size At interim, these findings suggest responding disease At end of treatment, these findings indicate residual disease	$\geq 50\%$ decrease in SPD of up to 6 target measurable nodes and extranodal sites When a lesion is too small to measure on CT, assign 5 mm \times 5 mm as the default value When no longer visible, 0 \times 0 mm For a node > 5 mm \times 5 mm, but smaller than normal, use actual measurement for calculation
Nonmeasured lesions	Not applicable	Absent/normal, regressed, but no increase
Organ enlargement	Not applicable	Spleen must have regressed by > 50% in length beyond normal
New lesions	None	None
Bone marrow	Residual uptake higher than uptake in normal marrow but reduced compared with baseline (diffuse uptake compatible with reactive changes from chemotherapy allowed). If there are persistent focal changes in the marrow in the context of a nodal response, consideration should be given to further evaluation with MRI or biopsy or an interval scan	Not applicable
No response or stable disease	No metabolic response	Stable disease
Target nodes/nodal masses, extranodal lesions	Score 4 or 5 with no significant change in FDG uptake from baseline at interim or end of treatment	< 50% decrease from baseline in SPD of up to 6 dominant, measurable nodes and extranodal sites; no criteria for progressive disease are met
Nonmeasured lesions	Not applicable	No increase consistent with progression
Organ enlargement	Not applicable	No increase consistent with progression
New lesions	None	None
Bone marrow	No change from baseline	Not applicable
Progressive disease	Progressive metabolic disease	Progressive disease requires at least 1 of the following
Individual target nodes/nodal masses	Score 4 or 5 with an increase in intensity of uptake from baseline and/or	PPD progression:
Extranodal lesions	New FDG-avid foci consistent with lymphoma at interim or end-of-treatment assessment	An individual node/lesion must be abnormal with: LDi > 1.5 cm and Increase by $\geq 50\%$ from PPD nadir and An increase in LDi or SDi from nadir 0.5 cm for lesions ≤ 2 cm 1.0 cm for lesions > 2 cm In the setting of splenomegaly, the splenic length must increase by > 50% of the extent of its prior increase beyond baseline (eg, a 15-cm spleen must increase to > 16 cm). If no prior splenomegaly, must increase by at least 2 cm from baseline New or recurrent splenomegaly
Nonmeasured lesions	None	New or clear progression of preexisting nonmeasured lesions
New lesions	New FDG-avid foci consistent with lymphoma rather than another etiology (eg, infection, inflammation). If uncertain regarding etiology of new lesions, biopsy or interval scan may be considered	Regrowth of previously resolved lesions A new node > 1.5 cm in any axis A new extranodal site > 1.0 cm in any axis; if < 1.0 cm in any axis, its presence must be unequivocal and must be attributable to lymphoma Assessable disease of any size unequivocally attributable to lymphoma
Bone marrow	New or recurrent FDG-avid foci	New or recurrent involvement

5PS : Échelle à 5 niveaux ; CT : tomodensitométrie ; FDG : fluorodeoxyglucose ; IHC : Immunohistochimie ; MRI : IRM ; PET : Tomographie par Émission de positons (TEP) ; LDi : plus grand diamètre transverse d'une lésion ; SDi : plus petit axe perpendiculaire au LDi ; PPD : produit

du LDi avec le SDi ; SDi ; SPD : somme des produits des diamètres perpendiculaires (PPD) de multiples lésions

Parmi les points surprenants sur ce tableau, on remarque qu'une réponse complète métabolique avec une masse persistante est considérée en rémission complète, ou qu'un patient est une progression de son lymphome, si au scanner, le PPD (produit du plus grand diamètre transverse avec son plus petit axe perpendiculaire) d'un seul nœud lymphatique est augmenté d'au moins 50 % (Cheson et al. 2014).

Une fois l'ensemble de ces critères établis, ils servent par la suite au suivi des patients qui doit être réalisé en fonction de la nature de leur lymphome. Par exemple, les patients atteints de DLBCL ont un risque d'échappement au traitement qui diminue avec le temps, c'est pourquoi les visites de suivi se font à fréquence décroissante en étant tous les 3 mois les 2 premières années, puis tous les 6 mois les 3 années suivantes puis annuellement (Cheson et al. 2014).

De la même façon, afin de pouvoir définir l'état clinique d'un patient à l'échelle individuelle et de pouvoir comparer les résultats d'études à plus grande échelle, la communauté vétérinaire a essayé de développer des critères standardisés permettant de définir les différents types de réponse aux traitements (Tableau IX) et les facteurs pour chacune des réponses (Tableau X). Cette standardisation n'était pas appliquée précédemment, et par exemple il n'existait aucun consensus concernant la mesure des nœuds lymphatiques rendant subjective la comparaison de différents traitements. C'est ainsi, par analogie à ce qui est fait en médecine humaine qu'en 2010 a été proposé par le VCOG (*Veterinary Cooperative Oncology Group*) un consensus regroupant les critères d'évaluation de réponse au traitement en cas de lymphome multicentrique en médecine vétérinaire (D. M. Vail et al. 2010).

L'évaluation de la réponse se fait en définissant des lésions cibles, il s'agit entre 1 et 5 nœuds lymphatiques périphériques, mesurés qui doivent faire plus de 20 mm avec un pied à coulisse dans leur plus large diamètre (LD) et dont on observera le suivi lors de la mise en place du traitement. Les valeurs de chaque LD des lésions cibles sont ensuite sommées. Les mesures doivent être effectuées par au moins deux opérateurs et les valeurs de LD choisies pour chaque lésion cible sera la moyenne des deux valeurs des opérateurs (D. M. Vail et al. 2010).

Les lésions non ciblées sont toutes les autres lésions, les nœuds lymphatiques autres qui peuvent être mesurés à l'examen clinique ou à la radiographie, ainsi que les autres organes tels le foie, la rate et la moelle osseuse hématopoïétique (D. M. Vail et al. 2010).

Tableau IX : Définition des différents types de réponse à la maladie chez le chien (D. M. Vail et al. 2010)

Lesion response	Definition
Complete response (CR)	Target lesions: Disappearance of all evidence of disease. All lymph nodes must be non-pathologic in size in the judgment of the evaluator(s). Non-target lesions: Any pathologic lymph nodes must be considered to have returned to normal size in the judgment of the evaluator(s), and no new sites of disease should be observed. Spleen and liver should be considered within normal limits by the evaluator(s).
Partial response (PR)	Target lesions: At least a 30% decrease in the Mean Sum LD of target lesions taking as reference the baseline mean sum LD. Non-target lesions: Not applicable. ^a
Progressive disease (PD)	Target lesions: At least a 20% increase in the Mean Sum LD taking as reference the <i>smallest</i> mean sum LD at baseline or during follow-up (this includes the baseline mean sum LD if that is the smallest on study). The LD of at least one of the target lesions must demonstrate an absolute increase of at least 5 mm compared with its nadir for PD to be defined. For target lesions <10 mm at nadir, an increase in LD of any single previously identified target lesion to ≥ 15 mm. Non-target lesions: <i>unequivocal progression</i> of existing non-target lesions, in the judgment of the evaluator. (Note: the appearance of one or more new lesions is also considered progression).
Stable disease (SD)	Target lesions: Neither sufficient decrease to qualify for PR nor sufficient increase to qualify for PD. Non-target lesions: Not applicable. ^a

^aNon-target lesions will be assessed as 'CR', 'PD', 'non-CR/non-PD' or, if there are no non-target lesions, 'None'.

Tableau X : Définition des critères permettant de classer les différentes maladies chez le chien (D. M. Vail et al. 2010)

Target lesions	Non-target lesions ^a	New lesions	Overall response ^b
Complete response	Complete response or none	No	Complete response
Complete response	Non-CR/Non-PD	No	Partial response
Partial response	Non-PD	No	
Stable disease	Non-PD	No	Stable disease
Progressive disease	CR, PD, Non-CR/Non-PD, None	Yes or No	Progressive disease
CR, PR, SD, PD	Progressive Disease	Yes or No	
CR, PR, SD, PD	CR, PD, Non-CR/Non-PD, None	Yes	

^aNon-target lesions may be assessed as 'CR', 'PD', 'non-CR/non-PD', or, if there are no non-target lesions, 'None'.

^bOverall Response is a function of target, non-target and new lesions.

L'évaluation de la réponse à un traitement sur la durée peut se faire selon différents paramètres comme le taux de réponse globale, la durée de rémission ou la durée avant la mise en place du traitement suivant par exemple. L'étude publiée en 2014 propose donc également une standardisation de ces définitions et recommande la durée de survie sans progression comme marqueur le plus intéressant pour décrire cette réponse sur la durée, paramètre le plus utilisé également en médecine humaine. La mesure de ce critère s'arrête au moment où des critères de progression sont mis en évidence chez le patient ou à la mort de celui-ci (D. M. Vail et al. 2010).

L'évaluation de la réponse au traitement se fait en médecine humaine par imagerie TEP couplées au scanner permettant de détecter les maladies résiduelles précocement ou MRD (*Minimal Residual Disease*) mais cette technique reste encore sous-développée chez le chien. C'est pourquoi, de nouvelles techniques de détection des MRD sont en cours de développement avec par exemple leur détection moléculaire lors de recherche de clonalité par PCR. Les données suggèrent que l'activité de la LDH, l'activité de la thymidine kinase 1, de l'haptoglobine et des CRP seraient des candidats de MRD chez le chien mais des investigations complémentaires sont nécessaires pour le confirmer (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

2.7. Évaluation de la toxicité d'un traitement

La toxicité d'un traitement en cancérologie est étudiée afin de déterminer la faisabilité de son usage et d'en rechercher la dose maximale tolérée (DMT). La toxicité attendue en cancérologie est principalement hématologique qui comme on va le voir par la suite semble être la principale cause de toxicité lors d'utilisation de la radioimmunothérapie (Hohloch et al. 2011) mais d'autres effets secondaires non hématologiques peuvent apparaître. La toxicité dépend des traitements antérieurs reçus par le patient ainsi que de l'envahissement de la moelle osseuse (Goldsmith 2010).

Dans les études qui seront mentionnées dans la suite de la thèse, par exemple l'essai de phase III d'utilisation du ZEVALIN® par Witzig et al. en 2002 chez l'Homme, la toxicité est évaluée selon les critères publiés par le NCI (*National Cancer Institute*). Cet institut a publié des définitions standardisées pour chaque effet indésirable appelé CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) afin d'homogénéiser la gradation de la toxicité organique chez les patients recevant un traitement contre le cancer et pouvoir comparer les données obtenues dans les différentes études. Le CTCAE le plus récent en médecine humaine correspond à la version 5.0 publiée en 2017 entré en vigueur en 2018 (« Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) » 2008).

Parmi l'ensemble des critères définis, l'OMS a publié une échelle reprenant les différents grades de toxicité hématologique à un traitement (Tableau XI) ayant comme définition de grade :

- Grade 1 : Bénin, patient asymptomatique ou symptômes bénins, pas de nécessité d'intervention
- Grade 2 : Modéré, patient ambulatoire, intervention non invasive peut être indiquée, limitation modérée des activités de la vie quotidienne
- Grade 3 : Sévère ou signes significatifs mais ne compromettant pas la vie du patient, hospitalisation indiquée, altération significative des activités quotidiennes du patient
- Grade 4 : Conséquences compromettant la survie du patient, indication d'intervention en urgence

- Grade 5 : Mort relative à l'effet indésirable

Tableau XI : Échelle de l'OMS graduant la toxicité hématologique à un traitement chez l'Homme (« Les effets hématologiques liés à la chimiothérapie » s. d.)

Grade OMS	0	1	2	3	4
Hémoglobine (g/dL)	≥ 11	10,9 - 10,0	9,9 - 8,0	7,9 - 6,5	< 6,5
Leucocytes (10 ⁹ /L)	≥ 4	3 - 3,9	2 - 2,9	1 - 1,9	< 1
Polynucléaires neutrophiles (10 ⁹ /L)	≥ 2	1,5 - 1,9	1 - 1,4	0,5 - 0,9	< 0,5
Plaquettes (1000/mm ³)	≥ 100	75 - 99	50 - 74	25 - 49	< 25
Hémorragies	Absence	Pétéchies	+	++	+++

Comme on a pu le voir dans la définition des grades de l'OMS, en fonction des effets secondaires au traitement, une altération de l'activité du patient peut survenir. La classification de Karnofsky évaluant l'activité du patient vient donc compléter la définition de grade.

De plus, l'établissement d'un grade permet d'avoir une idée des risques encourus par le patient à développer certaines pathologies. Par exemple, plus le grade de neutropénie sera élevé, plus le risque encouru de faire un choc septique sera élevé ou une thrombopénie augmente le risque de développer une hémorragie ou des hématomes.

En transposition à ce qui est fait en médecine humaine, en médecine vétérinaire, en 2021, a été publié par le VCOG (*Veterinary Cooperative Oncology Group*) la deuxième version du CTCAE (LeBlanc et al. 2021). Une partie de ces critères sont détaillés dans l'Annexe 1 mais nous pouvons remarquer que les critères de toxicité hématologique du chien sont très ressemblants à ceux de la classification de l'OMS en médecine humaine (Tableau XI) sauf pour les plaquettes, dont les grades sont les suivants :

- Grade 0 : valeurs usuelles de thrombocytes
- Grade 1 : 100 000.10³/μL – limite basse des valeurs usuelles
- Grade 2 : 50 000.10³/μL – 99 000.10³/μL
- Grade 3 : 25 000.10³/μL- 49 000.10³/μL
- Grade 4 : < 25 000.10³/μL

2.8. Pronostic des lymphomes

Le pronostic du lymphome canin est une donnée variable dépendant d'un certain nombre de facteurs. Parmi eux, il y a la localisation de la tumeur, son extension évaluée par le stade clinique, la présence de signes cliniques associés évaluée par le sous-stade clinique, le grade histologique, l'immunophénotype, les chimiothérapies ou traitements aux corticoïdes antérieurs, les facteurs d'apoptose altérés, le taux de prolifération de la tumeur, les maladies intercurrentes ou les syndromes paranéoplasiques et le sexe de l'animal. L'ensemble des facteurs cités sont récapitulés (Tableau XII et XIII) et leur valeur pronostique a été étudiée (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Tableau XII : Facteurs pronostiques du lymphome multicentrique chez le chien (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020)

Facteur	Forte influence	Influence à étudier	Commentaires
Stade clinique de l'OMS		X	Stade I et II favorables
Sous-stade clinique de l'OMS	X		Sous-stade b associé à une durée de vie réduite
Histopathologie	X		Grade intermédiaire et haut grade sont défavorables Grades faibles et indolent sont favorables
Immunophénotype	X		Lymphome de phénotype T associé à des médianes de survie plus faibles Faible expression du CMH II : défavorable
Genre		X	Le pronostic serait meilleur pour les femelles
Analyse de l'expression génétique	X		Certaines sont prédictives
Traitement antérieur prolongé aux stéroïdes	X		Réduirait la durée de réponse mais le temps critique d'exposition est inconnu Cela pourrait diminuer l'efficacité d'une chimiothérapie ultérieure
Mesures de prolifération		X	Études contradictoires
Envahissement NL médiastinal crânial	X		Beaucoup d'études montrent une durée de rémission et de survie plus courtes

Localisation anatomique	X		Les leucémies, lymphome cutané diffus, lymphome digestif et formes hépatospléniques sont de pronostic plus sombre
Toxicité hématologique induite par chimiothérapie		X	Neutropénies induites par chimiothérapies de grade III ou IV sont favorables
Anémie	X		Défavorable
Neutropénie, thrombocytopénie		X	Défavorable quand ils sont en faible quantité
Ratio neutrophiles/lymphocytes, lymphocyte/monocyte		X	Défavorable

Tableau XIII : Tableau récapitulant les valeurs pronostiques des différents biomarqueurs (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020)

Activité de la lactate déshydrogénase	Augmentation défavorable
Activité de la thymidine kinase	Augmentation défavorable
Haptoglobine	Augmentation défavorable
VEGF sérique	Augmentation défavorable
Gluthation-S-transférase	Augmentation défavorable
Hypercalcémie	Défavorable
Cobalamine sérique	Diminution défavorable
Albumine sérique	Diminution défavorable
Protéine C-réactive (CRP)	Dépend des études

Les facteurs identifiés comme ayant la plus grande valeur pronostique sont l'immunophénotype et le sous-stade clinique défini par l'OMS (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

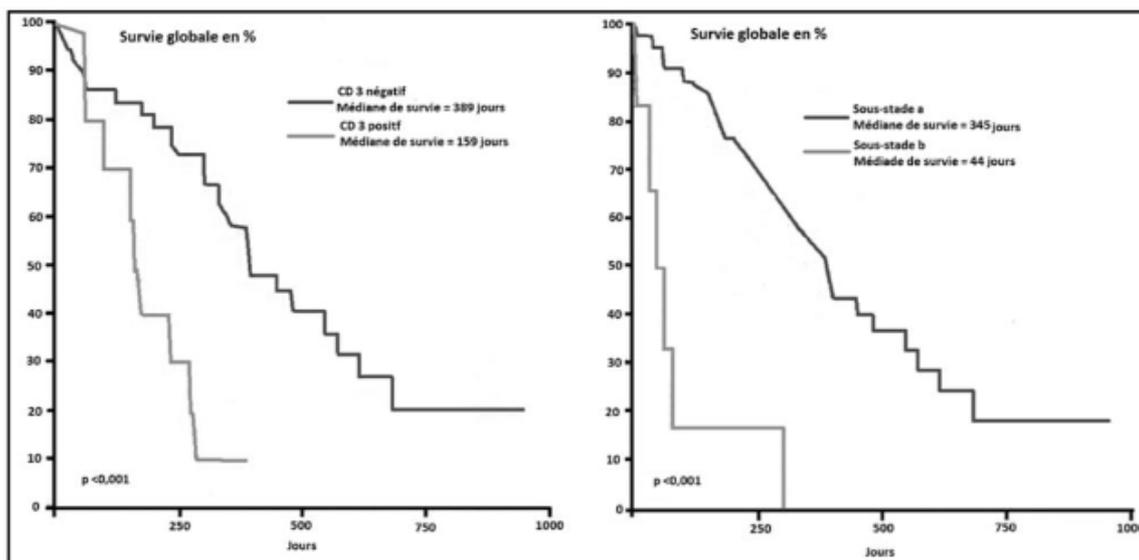
Les aberrations chromosomiques exerceraient une influence sur le pronostic. Dans une étude sur 61 chiens atteints de lymphome, 25% ont une trisomie 13 et il a été mis en évidence une augmentation de la durée de première rémission et de survie globale chez ces chiens (Hahn et al. 1994).

De nombreuses études ont confirmé que les chiens atteints de lymphome de grade intermédiaire ou élevé ont des durées de rémission et de survie globale plus faibles que les chiens atteints de lymphome de bas grade ou indolent. Toutefois, les lymphomes de bas grade bien qu'associés à des durées de survie plus longues parfois sans traitement, ont un taux de réponse complète à la chimiothérapie inférieur à celui obtenu lors de lymphome de haut grade (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

L'immunophénotype est un des facteurs pronostiques les plus prédictifs, les lymphomes T, porteurs du CD3, ont globalement un pronostic plus péjoratif que les lymphomes B (Figure 9). Plus précisément, les lymphomes B exprimant l'antigène B5 (exprimé dans 95 % des lymphocytes non tumoraux) et avec de faible taux d'expression du CMH II auraient des durées de survie et de rémission plus courtes que les autres (Ruslander et al. 1997).

Concernant le stade clinique, les sous-stades b de la classification de l'OMS sont associés à un moins bon pronostic que ceux de sous-stade a (Figure 9). Les stades I et II ont un meilleur pronostic que les stades III, IV et V.

Figure 9 : Courbes de Kaplan-Meier comparant la durée de survie globale des chiens en fonction de l'immunophénotype et du sous-stade clinique de chiens atteints de lymphome traités par un protocole CHOP (Ettinger, Feldman, et Côté 2017)



La localisation anatomique a son importance également. Généralement les lymphomes extra-ganglionnaires ont un pronostic plus sombre que le lymphome multicentrique. C'est le cas des

lymphomes principalement cutanés, des digestifs diffus, et hépatospléniques (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Dans certaines études, le genre de l'animal exercerait une influence sur le pronostic avec une tendance à un meilleur pronostic chez les femelles stérilisées. Ceci serait dû à l'incidence plus élevée chez les mâles de développer un lymphome T que les femelles, immunophénotype qui comme on le rappelle a un pronostic plus sombre (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Des facteurs moléculaires tels qu'un taux élevé en glutathion-S-transférase, LDH, VEGF, thymidine kinase, CRP sembleraient jouer sur le pronostic mais des données supplémentaires sont nécessaires pour en préciser la nature chez le chien (Tableau XIII) (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

A partir de tous ces facteurs pronostiques, des indices pronostiques et des classifications peuvent être établis. Par exemple, en médecine humaine, un indice appelé l'indice pronostique international (IPI) est établi chez les patients atteints de LNH à haut grade (Zandvliet 2016) et il existe également une classification d'Ann Arbor modifiée regroupant un ensemble de facteurs et indices pronostiques. L'IPI n'est cependant pas utilisé chez le chien à l'heure actuelle (Zandvliet 2016).

Tableau XIV : Classification de Ann Arbor modifiée (Cuenca, Xhaard, et Mounier 2009)

Stade I	Atteinte d'une aire ganglionnaire
Stade II	Atteinte de deux aires ganglionnaires ou plus avec indication du nombre atteint en indice, d'un seul côté du diaphragme
Stade III	Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme
Stade III 1	Atteinte des ganglions du hile splénique, cœliaque ou portal
Stade III 2	Atteinte des ganglions latéroaortiques, iliaques ou mésentériques
Stade IV	Atteinte viscérale en dehors d'une atteinte par contiguïté
Éléments complémentaires de la classification	
A	Absence de signes généraux

B	Présence de signes généraux (fièvre, sueurs, amaigrissement)
E	Atteinte par contiguïté d'un viscère
X	Tumeur volumineuse : rapport tumeur médiastinale / thorax supérieur à un tiers ou masse supérieure à 10 cm de diamètre

En 2020, une étude menée à Oniris dans le cadre d'une thèse vétérinaire portant sur la validité de la classification Ann Arbor (Tableau XIV) pour le lymphome canin non-hodgkinien sur 312 cas, a permis de mettre en évidence de nouveaux facteurs pronostiques. Le nombre d'aires ganglionnaires atteintes, leur localisation de part et d'autre du diaphragme, la distinction entre atteinte hépatique et splénique (moins péjoratif) seraient pronostiques chez le chien comme cela a été montré chez l'Homme (Fourel 2013).

Concernant plus précisément le DLBCL, dans les années 2000, une étude a tenté de comprendre l'hétérogénéité de sa réponse au traitement chez l'Homme. L'hypothèse émise serait une hétérogénéité moléculaire de ces tumeurs. Elle a été évaluée avec des puces à ADN et a permis de mettre en évidence deux formes moléculairement distinctes dont l'expression génique indiquent différents stades de différenciation de cellules B. Les deux sous-types sont : DLBCL avec des gènes caractéristiques des cellules B du centre germinatif (GCB) et DLBCL avec des gènes normalement induits lors de l'activation in vitro de cellules B du sang périphérique (ABC) ou non centro-germinatif (non-GC). La survie globale est significativement meilleure pour les DLBCL de type B du centre germinatif par rapport au second (Alizadeh et al. 2000). Chez le chien, une étude réalisée à Oniris vient de montrer un résultat convergent, en démontrant que le DLBCL non-GC du chien est associé à un plus mauvais pronostic (Nguyen et al. 2015). L'incidence du sous-groupe non-GC a été montrée dans une étude comme supérieure avec 84 % des chiens de cette catégorie (Fourel 2013).

Le DLBCL a comme facteurs associés à un moins bon pronostic concernant la survie globale : une atteinte hépatique, présence de signes généraux (sous-stade b de la classification de l'OMS) en particulier une anorexie/dysorexie, des vomissements ou de la diarrhée, une thrombocytopenie au diagnostic, une augmentation de l'activité sérique des PAL, une urémie augmentée, un stade clinique élevé (IV à *minima*), une absence de traitement ou une corticothérapie seule, et une réponse au traitement par rémission partielle ou progression de la maladie. La durée de survie est évaluée à 205 jours sous chimiothérapie (Fourel 2013).

BILAN :

Malgré le grand nombre de protocoles de chimiothérapie existants et constituants toujours à l'heure actuelle le gold standard des traitements en médecine vétérinaire, les oncologues ont du mal à dépasser la médiane de survie de 12 mois et le pourcentage de survie à 2 ans de 25 % observé lors de polychimiothérapie. Des pistes de nouvelles molécules et de nouveaux traitements sont en cours d'investigation en médecine humaine comme vétérinaire. Elles incluent des traitements limitant les résistances aux chimiothérapies, des facteurs d'apoptose tumorale et des immunothérapies comme la radioimmunothérapie.

Par analogie avec ce qui est réalisé en médecine humaine, le VCOG a établi des critères afin d'évaluer l'efficacité et la toxicité des traitements antitumoraux afin de standardiser leur évaluation dans les futures études et pouvoir ainsi comparer les résultats obtenus entre différentes études.

Les DLBCL parmi les LNH sont associés à un pronostic plus faible, avec une hétérogénéité de pronostic au sein même de ce groupe en fonction du stade et sous-stade de la maladie selon la classification de l'OMS, de paramètres hématologiques et biochimiques, des traitements mis en œuvre et de la réponse à ces traitements.

3. La radioimmunothérapie

Cette étude s'inscrivant dans la suite de l'essai préclinique mené par le Dr Etienne, cette partie concernant la théorie de la radioimmunothérapie renvoie à son travail effectué en amont (Etienne 2019).

Le rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) a été enregistré par la US-FDA (United States Food and Drug Administration) en 1997. Il s'agit du premier anticorps homologué pour le traitement du cancer ouvrant ainsi la voie par la suite aux thérapies ciblées de tumeurs malignes à cellules B dont la radioimmunothérapie. Son utilisation en monothérapie a démontré des résultats plutôt modestes mais les résultats étaient plus prometteurs sur les tumeurs malignes à cellules B lorsqu'il est couplé à la chimiothérapie ou R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone) (Illidge 2010). La survie à 2 ans est évaluée à 70 % pour les patients traités avec le R-CHOP contre 57 % chez les patients traités par le protocole CHOP. Le taux de réponse complète confirmé ou non est significativement augmenté également pour les patients ayant reçu en plus du rituximab avec un taux de 75 % pour ces patients contre 63 % pour les patients ayant reçu le protocole CHOP (Coiffier et al. 2002). Plus rarement, des réactions cutanées (prurit, urticaire), respiratoires (bronchospasmes, toux, dyspnée) ou cardiovasculaires (hypotension) sont décrits. Ces phénomènes seraient dus à un relargage cytokinique de TNF- α , interféron- γ et IL-6. Il est ainsi nécessaire de

prendre des précautions avec une prémédication avec des antiallergiques et des antipyrétiques, une vitesse de perfusion lente initialement et un monitoring du pouls, de la tension artérielle et de la température (Jourdan et al. 2004).

3.1. Définition de la radioimmunothérapie

La radioimmunothérapie (RIT) est une technique de radiothérapie interne vectorisée, c'est-à-dire consistant à administrer au patient par voie systémique (ou locale) un vecteur (ici un anticorps monoclonal) spécifique de la cellule tumorale couplé à un isotope radioactif. Le vecteur permet la fixation sur la cible (ici la cellule tumorale) tandis que le rayonnement ionisant cytotoxique émis par l'isotope radioactif permettra sa destruction sans provoquer de dommage significatif au niveau des tissus sains. Cette technique de radiothérapie interne s'oppose à la radiothérapie externe détaillée précédemment (Etienne 2019).

L'isotope radioactif peut être émetteur de rayonnement alpha (α), bêta – (β -) et dans de rares cas d'électrons Auger. Nous ne nous intéresserons par la suite qu'aux rayonnements β -, la RIT α et Auger n'étant actuellement utilisée qu'en préclinique. Les effets cytotoxiques des rayonnements ionisants sont principalement dus à des dommages de l'ADN en trop grande quantité pour pouvoir être réparés entraînant la mort cellulaire (Cadet et Wagner 2017).

Le vecteur est administré au patient par voie intraveineuse, intrapéritonéale, intrapleurale ou intrathécale (espace sous-arachnoïdien) et est ensuite distribué dans l'organisme par voie sanguine, par diffusion ou par convection (Larson et al. 2015).

3.2. Fonctionnement de la radioimmunothérapie

En 1973 a eu lieu le premier ciblage *in vivo* d'un antigène tumoral humain (l'antigène carcino-embryonnaire CEACAM 5) par un anticorps de chèvre radiomarqué avec de l'iode-131. Ce ciblage a permis d'identifier 90 % des tumeurs primitives ainsi 83 % des métastases dont certaines n'étaient pas mises en évidence par les techniques diagnostiques conventionnelles (Goldenberg et al. 1978). Depuis ces découvertes prometteuses, de nombreux travaux utilisant des radionucléides divers (Tableau XV) ont été réalisés afin de les utiliser à visée diagnostique autant que thérapeutique.

Tableau XV : Caractéristiques des principaux isotopes radioactifs émetteurs β^- (Etienne 2019)

Isotope	Principales particules émises	Demi-vie (en jours)	Énergie maximale des particules β^- (MeV)
^{131}I	β^- , γ	8,0	0,61
^{90}Y	β^-	2,8	2,28
^{177}Lu	β^- , γ	6,8	0,5

Les particules β^- correspondent à des électrons, chargés négativement, avec une énergie de 30 keV à 2,3 MeV. Ils peuvent parcourir 50 μm à 12 mm dans les tissus, ont un faible transfert d'énergie linéique (0,2 keV/ μm) et un parcours long non linéaire dans l'eau. Du fait de ces caractéristiques, les cellules tumorales sont irradiées à distance et un effet « feu croisé » est possible permettant la destruction des cellules adjacentes. Ceci est à la fois bénéfique car il permet d'augmenter l'efficacité de la RIT et néfaste car est associé à une toxicité plus élevée (Milenic, Brady, et Brechbiel 2004).

La recherche s'est également portée sur les cibles antigéniques ces dernières années dans la RIT du lymphome humain (Tableau XVI). Les cibles antigéniques sont les clusters de différenciation (CD), des protéines membranaires à la surface des leucocytes ayant diverses actions biologiques, de récepteurs, molécules d'adhésion, enzymes ou ligands pour la cellule...

Tableau XVI : Cibles antigéniques explorées dans la RIT du lymphome B humain (d'après (Maloney 2012), (Press et al. 1989), (Kolstad et al. 2017) et (Xu-Monette et al. 2016))

	Nature	Localisation	Rôle
CD 20	Phosphoprotéine non glycosylée transmembranaire	Surface lymphocytes pré-B et B matures (95 % des cellules B des LNH)	Non élucidé Suspicion de rôle dans l'activation de l'ADCC, CDC et cytotoxicité directe
CD 22	Sialoglycoprotéine transmembranaire	Cytoplasme cellules pro et pré-B, surface lymphocytes B matures principalement (78 % d'expression lors de LNH)	Non élucidé Suspicion de rôle régulateur du système immunitaire Internalisation plus rapide de l'anticorps que le CD20
CD 37	Glycoprotéine transmembranaire	Majoritairement à la surface des lymphocytes B matures (supérieure 90 % d'expression dans LNH B)	Non élucidée Suspicion de rôle dans la régulation immunitaire et suppression tumorale

ADCC : cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps ; CDC : cytotoxicité dépendante du complément

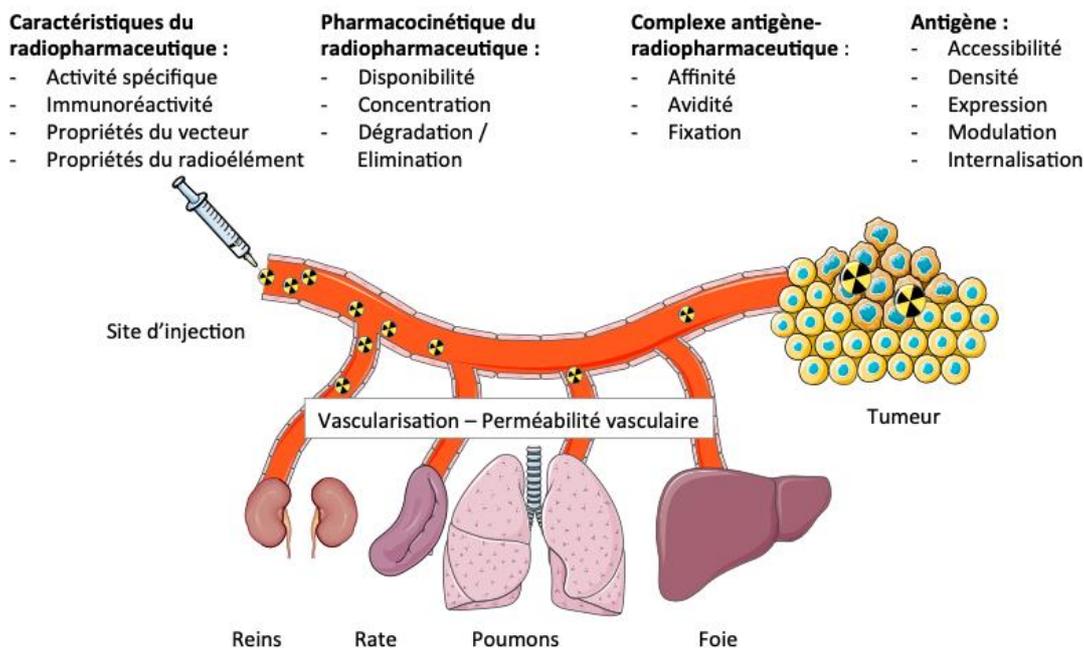
La RIT β - est la seule modalité de RIT actuellement appliquée en routine clinique avec une seule spécialité radiopharmaceutique commercialisée en Europe après son obtention d'autorisation de mise sur le marché européen en 2004, le ZEVALIN® (ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium-90). Cette spécialité pharmaceutique est destinée aux patients atteints de lymphome non-hodgkinien à cellules B CD20+, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après traitement par le rituximab dans l'AMM (« RCP du ZEVALIN® » s. d.).

3.3. Facteurs déterminants l'efficacité de la radioimmunothérapie

La condition primordiale d'utilisation de radioimmunothérapie est d'avoir un ratio efficacité antitumorale sur toxicité élevé. En théorie, la fixation du radiopharmaceutique doit se faire rapidement au niveau de la tumeur et avec une distribution d'activité au sein de cette tumeur la plus homogène possible (Tsui et al. 1989). Divers facteurs liés à la fois au vecteur, au radiopharmaceutique et à l'antigène cibles sont à prendre en compte pour répondre à cette condition (Figure 10). Ils vont

permettre de déterminer la durée et les doses d'irradiations des tissus tumoraux comme des tissus sains (Etienne 2019).

Figure 10 : Facteurs déterminant l'efficacité de la RIT établis par le Dr Etienne (Etienne 2019)



Quelques remarques sont à apporter à cette étude des facteurs déterminants l'efficacité de la RIT. La première est qu'afin d'avoir la meilleure efficacité possible, l'expression de l'antigène cible, associé à la tumeur, doit être sélective, stable et homogène au niveau des cellules tumorales (Etienne 2019). La seconde est que la demi-vie de l'isotope radioactif doit correspondre à la pharmacocinétique du vecteur afin de s'assurer de son accumulation dans l'organisme et donc de la destruction d'un grand nombre de cellules tumorales (Morschhauser 2008). De plus, le fait d'avoir un anticorps le plus complet possible permet une fixation tumorale plus importante et un temps de résidence plus long dans les tumeurs permettant de détruire un maximum de cellules ciblées. Enfin, l'utilisation des molécules chélatantes (leur nombre, position et taille) et les conditions dans lesquelles elles sont utilisées pour le radiomarquage permettent d'influencer l'efficacité du ciblage en modifiant l'immunoréactivité du radiopharmaceutique (Etienne 2019).

4. Pratiques cliniques actuelles de la radioimmunothérapie dans le cadre du LNH et ses perspectives

4.1. Pratiques cliniques de la radioimmunothérapie ciblant le CD20 dans le cadre de LNH en médecine humaine

Les études menées en médecine humaine révèlent des résultats prometteurs en pratique clinique dans le cadre de cancers hématologiques tels que les leucémies ou les lymphomes mais des résultats plus nuancés concernant les tumeurs solides (Etienne 2019). Nous allons nous concentrer par la suite sur l'usage de la radioimmunothérapie dans le cadre des lymphomes non hodgkiniens puis en particulier du DLBCL en médecine humaine et voir quelles en sont les limites actuelles. Le lymphome non hodgkinien représente la cinquième cause de mort de cancer et le second cancer se développant le plus vite en terme de mortalité chez l'homme (Jemal et al. 2004).

4.1.1. Utilisation de la radioimmunothérapie en pratique clinique dans le cadre de LNH

L'iode-131 est l'isotope radioactif utilisé depuis les années 1950 en médecine humaine, lors du développement de la RIT, il a donc été le premier étudié en thérapeutique, conduisant à son autorisation sur le marché du BEXXAR® aux États-Unis. Plus récemment, des progrès ont été fait dans la chélation de radiométaux à des protéines permettant l'utilisation de radioisotope comme l'yttrium-90. Il présente comme avantage par rapport à l'iode-131 une énergie de rayonnement plus élevée (Tableau XVII) et d'une distance parcourue par les particules β^- émises plus importante (Morschhauser 2008).

Tableau XVII : Comparaison des caractéristiques de l'yttrium-90 et de l'iode-131
(Morschhauser 2008)

Radio-isotope	⁹⁰ Y	¹³¹ I
Émission γ	Non	Oui
Énergie d'émission β^- maximale (MeV)	2,28	0,61
Demi-vie (jours)	2,8	8,0
Distance parcourue (mm)	5,3	0,8

De plus, la demi-vie plus longue de l'iode-131, son irradiation plus importante nécessitant une hospitalisation en secteur protégé et les risques liés à l'iode (inhalation due à sa nature volatile, déhalogénéation suite à l'injection, hypothyroïdie par accumulation d'iode libre) sont des désavantages par rapport à l'yttrium-90. Néanmoins, l'imagerie nécessitant des rayons pénétrants n'est pas envisageable avec l'yttrium-90 seul. C'est pourquoi l'indium-111 est utilisé pour l'injection traceuse permettant l'imagerie et la dosimétrie (Morschhauser 2008) qui sera détaillée dans la partie suivante.

Le BEXXAR® est mis sur le marché pour le traitement du lymphome non-hodgkinien après avoir été approuvé par la US-FDA en 2003 mais retiré du marché en 2013 pour des raisons économiques. Il s'agissait d'une IgG2 monoclonale murine appelée tositumomab ciblant le CD20 couplée avec de l'iode-131. Le ZEVALIN® est mis sur le marché après avoir été approuvé par la US-FDA en février 2002 et par l'EMA (*European Medicines Agency*) en 2004. Les phases I et II des études cliniques ont révélé une efficacité antitumorale sans toxicité majeure chez des patients atteints de lymphome B en rechute (Horning et al. 2005).

Protocoles d'administration du ZEVALIN® : (« RCP du ZEVALIN® » s. d.)

- 2 injections de rituximab à 250 mg/m² à J-7 et J0
- 1 injection de ZEVALIN® à J0 dans les 4h suivant la deuxième injection de rituximab à la dose de 11 à 15 MBq/kg en fonction des résultats de la numération plaquettaire du patient (15 MBq/kg si celle-ci est supérieure ou égale à 150 000 / mm³ et 11 MBq/kg si celle-ci est comprise entre 100 000 et 150 000 / mm³)

Efficacité :

Une étude randomisée de phase III a été menée sur 143 patients comparant le ZEVALIN® avec le rituximab chez des patients atteints de lymphome de bas grade, réfractaire ou échappant au traitement, folliculaire ou en transformation histologique. Les patients ont soit reçu une première perfusion de rituximab à la dose de 250 mg/m² à J0 suivie d'une dose traceuse de ¹¹¹In-ibritumomab tiuxetan à 185 MBq pour imagerie et dosimétrie puis une injection une semaine plus tard du rituximab (250 mg/m²) et du ZEVALIN® à la dose de 14,8 MBq/kg soit du rituximab avec quatre doses de 375 mg/m² espacées d'une semaine (Thomas E. Witzig et al. 2002). Le taux de réponse est significativement plus élevé pour les patients ayant reçu le ZEVALIN® avec un taux de 80 % comparé à 56 % pour le rituximab selon les critères IWRC (*International Workshop Response Criteria*). Le délai médian de réponse est estimé à 35 jours (entre 29 et 129 jours). La durée médiane de réponse sans progression n'est pas significativement différente dans les deux groupes : 10,1 mois

pour le rituximab et 11,2 mois pour le ZEVALIN®. La durée médiane de réponse pour les patients atteints de lymphome folliculaire est de 12,6 mois pour les patients ayant reçu du ZEVALIN® contre 10,2 mois pour les patients ayant reçu le rituximab (Thomas E. Witzig et al. 2002).

Le ZEVALIN® est d'autant plus efficace proposé en première rechute plutôt qu'en troisième ligne de traitement de lymphome (Emmanouilides et al. 2006). Les analyses réalisées semblent montrer que le seul facteur prédictif de la réponse au traitement est l'existence de lésions peu volumineuses, le taux de réponse étant significativement supérieur lorsque les lésions sont inférieures à 5 cm (mesure prise dans leur plus grand diamètre) (Morschhauser 2008).

Tableau XVIII : Comparaison des résultats obtenus avec le ZEVALIN® par rapport au protocole R-CHOP

	ZEVALIN®	Rituximab
Taux de réponse global	80 %	56 %
Taux de réponse complète	30 %	16 %
Durée médiane de réponse* + : réponse en cours	14,2 mois (0,9-28,9)	12,1 mois (2,1-24,5 +)
Durée de réponse sans progression depuis l'injection** + : réponse en cours	11,2 mois (0,8-31,5 +)	10,1 mois (0,7-26,1)

* Intervalle entre le début de réponse et la progression de la maladie, évalué chez les patients ayant répondu

** Intervalle entre la date du premier traitement au rituximab et la progression de la maladie, évalué chez tous les patients

De la même façon, des études ont été menées avec le BEXXAR® sur 250 patients atteints de lymphome indolent ayant reçu auparavant des traitements lourds. La durée médiane de réponse durable est de 45,8 mois mais ne dépasse pas les 5 ans pour les patients du groupe réponse complète. Ce qui était intéressant également dans ces études est qu'il a été mis en lumière que les patients bénéficiant de réponses durables sont des patients avec de mauvais facteurs pronostiques comme une atteinte de la moelle osseuse chez 41 % de ces patients, une maladie volumineuse supérieure ou égale à 5 cm chez 49 % de ces patients et une histologie transformée chez 23 % de ces patients (Fisher et al. 2005).

Tableau XIX : Comparaison des résultats obtenus sur le long terme avec le ZEVALIN® et le BEXXAR® (d'après les résultats obtenus par (Fisher et al. 2005), (Thomas E. Witzig et al. 2002), (Thomas E. Witzig et al. 2007) et (Hohloch et al. 2011))

Molécule	⁹⁰ Y-ibritumomab (ZEVALIN®)	¹³¹ I-tositumomab (BEXXAR®)
Taux de réponse globale	80 %	47 à 68 %
Taux de réponse complète	30 % à 75 %	20 à 38 %
Médiane de durée de réponse (mois)	29,3	45,8
Survie sans progression (à 5 ans)	53 %	17 %

Toxicité hématologique :

Les effets indésirables sont principalement liés à une toxicité hématologique qui est toujours transitoire et réversible. Elle comprend la toxicité hématologique, qui comme on va le voir par la suite semble être la principale cause de toxicité lors d'utilisation de la radioimmunothérapie (Hohloch et al. 2011) mais d'autres effets secondaires non hématologiques peuvent apparaître. La toxicité dépend des traitements antérieurs reçus par le patient ainsi que de l'envahissement de la moelle osseuse (Goldsmith 2010).

Avec le ZEVALIN®, la toxicité hématologique est principalement due à des neutropénies de grade 3 ou 4, des thrombopénies de grade 3 ou 4 et anémie de grade 4. L'incidence globale de neutropénie de grade 3 est de 67 %, 32 % pour les neutropénies de grade 4, 61 % pour les thrombopénies de grade 3, 8,5% pour les thrombopénies de grade 4 et 4,3 % d'anémie de grade 4. Le nadir des plaquettes et des polynucléaires est observé environ 60 jours après le début du traitement. Les délais médians de récupération des thrombopénies de grade 3 et 4 sont respectivement de 13 et 21 jours. Les délais médians de récupération des neutropénies de grade 3 et 4 sont respectivement de 8 et de 14 jours (Morschhauser 2008).

Tableau XX : Résumé des résultats de la toxicité hématologique (d'après les résultats obtenus (T. E. Witzig et al. 2016))

Groupe ayant reçu une dose de 0,4 mCi/kg (15 MBq/kg)	
Neutropénie de grade 3	28 %
Thrombopénie de grade 3	52 %
Anémie de grade 3	14 %
Neutropénie de grade 4	30 %
Thrombopénie de grade 4	10 %
Anémie de grade 4	3 %
Groupe ayant reçu une dose de 0,3 mCi/kg (11 MBq/kg)	
Neutropénie de grade 3	40 %
Thrombopénie de grade 3	66 %
Anémie de grade 3	12 %
Neutropénie de grade 4	35 %
Thrombopénie de grade 4	14 %
Anémie de grade 4	8 %

Des données sur des cohortes assez importantes référencées dans le *Radioimmunotherapy Network* ont permis de référencer les valeurs de nadirs médian obtenus lors de traitements en comparant de plus les données obtenues pour le lymphome folliculaire par rapport aux autres formes de lymphome (Tableau XXI) (Hohloch et al. 2011).

Tableau XXI : Résumé de la toxicité hématologique après radioimmunothérapie enregistrée par le *Radioimmunotherapy Network* (Hohloch et al. 2011)

Parameter	FL		Other lymphoma	
	n	Median nadir	n	Median nadir
Hemoglobin	243	10.8 g/dL	173	9.7 g/dL
Leukocytes	179	2.0 μ L	129	2.2 μ L
Platelets	245	194 μ L	174	13.000 μ L

FL : lymphome folliculaire ; n : nombre de patients

Le temps de récupération complète de la formule sanguine, c'est-à-dire un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL, un taux de plaquettes > 150 000/ μ L et un taux de leucocytes supérieur à 4 300/ μ L, a une médiane de 99 jours chez les patients atteints de lymphome folliculaire et de 97 jours chez les patients atteints d'autres sous-types de lymphome. Plus précisément, pour

l'hémoglobine le nadir a été atteint à une médiane de 47,5 jours pour le lymphome folliculaire et 42 jours pour les autres sous-types de lymphomes. Pour les plaquettes, le nadir a été atteint à une médiane de 35 jours pour le lymphome folliculaire et les autres sous-types de lymphome. Le nadir leucocytaire a été atteint à une médiane de 40 jours pour le lymphome folliculaire et de 38 jours pour les autres sous-types de lymphome (Hohloch et al. 2011).

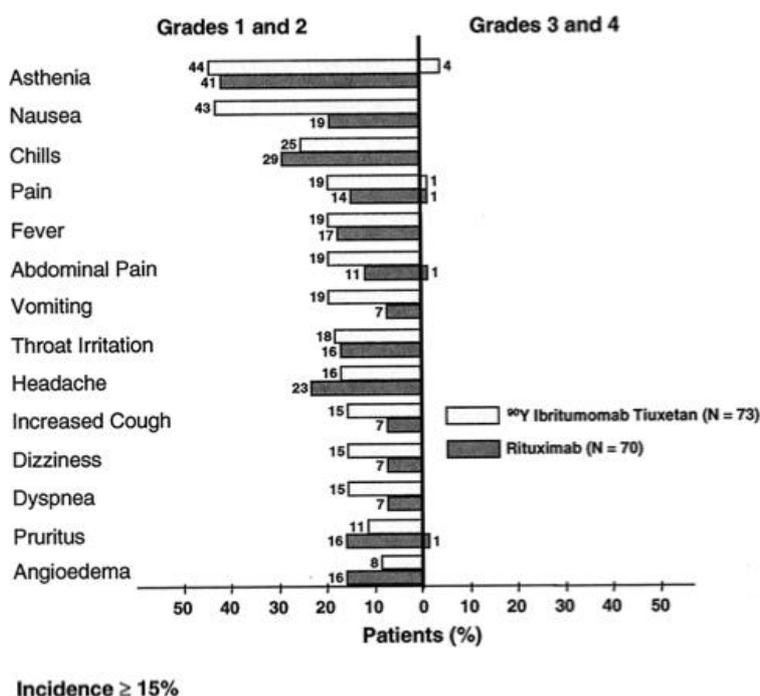
La toxicité peut être palliée par des autogreffes de cellules souches. Il a par ailleurs été montré également que la chimiothérapie, administrée aux patients traités par radioimmunothérapie n'est pas associée à une toxicité plus importante (Ansell et al. 2002).

La toxicité observée avec le BEXXAR est semblable à celle observée lors de l'utilisation du ZEVALIN®. Des études ont permis de montrer que la plupart des moelles osseuses récupèrent post RIT avec le BEXXAR® et peuvent supporter de nouvelles thérapies employant notamment des composés cytotoxiques (Goldsmith 2010).

Toxicité non hématologique :

Lors de l'étude de phase III, il a été évalué que le nombre d'effets secondaires non hématologiques avait une incidence plus importante dans le groupe traité avec le ZEVALIN® comparé au groupe témoin n'ayant reçu que du rituximab (Thomas E. Witzig et al. 2002). Ces principaux effets étaient une asthénie et des nausées mais de la fièvre et des céphalées étaient également fréquemment décrites.

Figure 11 : Incidence des effets indésirables non hématologiques les plus fréquents en fonction du grade évalué chez 143 patients (Thomas E. Witzig et al. 2002)



Néanmoins, cette toxicité non hématologique reste assez faible et semble surtout être imputable à l'injection préalable de rituximab. L'incidence d'infection sévère est basse avec 7,6 % des patients nécessitant une hospitalisation (Morschhauser 2008).

Des réactions allergiques ont été mises en évidence lors de la perfusion d'anticorps d'origine murine, en particulier au moment de la première injection de rituximab avant le ZEVALIN®. Le risque d'immunogénicité est significativement plus élevé chez les patients non traités auparavant (Bodet-Milin et al. 2013). La recherche d'anticorps anti-anticorps murins et chimériques (HAMA / HACA) n'est positive que pour 1,4 % des patients, permettant de reprendre un traitement similaire au besoin (Morschhauser 2008). Le profil de toxicité ne semble pas varier avec l'âge non plus (Blumenthal et al. 2000).

Risque de myélodysplasie / leucémie aiguë myéloïde (SMD/ LAM):

L'incidence élevée de SMD/ LAM suite à l'irradiation complète du corps dans le processus d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques soulève l'interrogation des cliniciens d'un phénomène similaire suite à la radioimmunothérapie même si les modalités d'irradiation sont différentes entre les deux techniques.

Lors d'études rétrospectives, de rares cas de SMD/LAM ont été mis en évidence après traitement au ZEVALIN® et au BEXXAR®. Cependant, aucun lien de cause à effet entre la RIT et

le SMD n'a été démontré ce jour (Bennett 2005). De plus, avec un recul d'environ 6 ans, il semblerait que l'incidence de SMD/LAM semble liée aux traitements préalables notamment la fludarabine (Czuczman et al. 2006) (Morschhauser 2008).

Possibilités thérapeutiques après le ZEVALIN® :

Les cliniciens s'inquiètent également régulièrement de l'impossibilité thérapeutique suite à l'utilisation du ZEVALIN®. Des études ont permis de montrer que les thérapies conventionnelles pouvaient être utilisées après le ZEVALIN® sans majoration significative du risque hématologique. Ces traitements permettent l'obtention d'un taux de réponse au moins similaire à ce qui aurait pu être attendu suite à un rattrapage avec d'autres molécules en situation identique. La collecte de cellules souches périphériques est possible après le ZEVALIN® permettant également des procédures d'autogreffes (Ansell et al. 2004), (Morschhauser 2008).

Dans un article de 2010, Illidge, oncologue britannique, regrette la faible utilisation clinique de la radioimmunothérapie dans le traitement du lymphome à cette époque-là. En effet, il s'interroge sur la sous-utilisation de cette thérapie ciblée qualifiée de « sur mesure » alors qu'elle démontre une efficacité clinique chez des patients résistant à la fois à la chimiothérapie et au rituximab et qu'elle est bien tolérée par les patients âgés en faisant une option thérapeutique de choix pour ces patients. De plus, sa toxicité est jugée relativement faible par rapport aux protocoles classiques de chimiothérapie avec plusieurs cycles de chimiothérapie, en particulier des protocoles combinés aux anthracyclines (comme la doxorubicine par exemple) entraînant une toxicité significative précoce avec vomissements, alopecie, neutropénie, infection, neuropathie et une toxicité tardive s'exprimant par des neuropathies ou des cardiomyopathies (Bodet-Milin et al. 2013). Selon Illidge, les raisons de sa sous-utilisation incluent l'incertitude concernant la place de la RIT dans la prise en charge du lymphome folliculaire, la complexité pour référer et recevoir le traitement, les inquiétudes concernant la toxicité tardive des radiations, ainsi que leur coût pouvant freiner leur prescription (Illidge 2010).

4.1.2. Utilisation de la radioimmunothérapie en pratique clinique dans le cadre du DLBCL

De nombreuses approches thérapeutiques sont proposées aux patients, en première ligne ou en rechute de traitement en fonction de nombreux facteurs, et notamment des facteurs pronostiques décrits précédemment (Caimi et al. 2016).

Il est estimé que 60 % des patients sont guéris après le premier traitement. Lors de rechute, le protocole utilisé peut être le R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine, etoposide) ou R-DHAP (rituximab, dexaméthasone, cytarabine à dose élevée, ciplastine). Une réponse complète ou partielle observée suite à trois cycles d'un de ces protocoles, permet d'envisager une transplantation de cellules souches (Cheson et Kostakoglu 2017).

Utilisation de la radioimmunothérapie dirigée contre le CD20 :

Plusieurs études cliniques utilisant principalement le ZEVALIN® mais aussi le ¹³¹I-rituximab ont été réalisées. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous réalisé par Dr Etienne, avec les meilleurs résultats obtenus pour la dernière étude (Tableau XXII) (Etienne 2019). La RIT est employée seule ou en consolidation après un traitement de chimiothérapie ou de R-CHOP.

Tableau XXII : Résumé des études cliniques de RIT anti-CD20 en première ligne de traitement chez des patients atteints de DLBCL (Etienne 2019)

Ref.	Nb patients	Âge moyen	Contexte thérapeutique	Médiane de suivi	Résultats
1	79	65 ans	ZEVALIN®	1 an	Probabilité d'absence de progression après 2 ans : 71%
2	55	≥ 60 ans	ZEVALIN® en consolidation après RCHOP	7 ans	Survie sans progression : 36,1%
3	20	68 ans	ZEVALIN® en consolidation après CHOP	1,25 ans	Survie sans progression à 2 ans : 75%
4	12	61 ans	ZEVALIN® en consolidation après chimiothérapie	5 ans	Survie sans progression à 5 ans : 62%
5	19	≥ 65 ans	ZEVALIN®	3,8 ans	Survie sans progression : 5,4 ans
6	53	62 ans	ZEVALIN® en consolidation après RCHOP	5,9 ans	Survie sans progression à 5 ans : 78%
7	48	70 ans	ZEVALIN® en consolidation après RCHOP	1,5 ans	Survie sans progression à 2 ans : 85%
8	84	64 ans	BEXXAR® en consolidation après RCHOP	3,9 ans	Survie sans progression à 2 ans : 69%
9	16	60 ans	ZEVALIN® en consolidation après RCHOP-14	7,5 ans	Survie sans progression à 7,5 ans : 75%
10	44	75 ans	ZEVALIN® en consolidation après RCHOP	3,5 ans	Survie sans progression à 3,5 ans : 74,5%
11	16	55 ans	¹³¹ I-rituximab en consolidation après RCHOP	6 ans	Survie sans progression à 2 ans : 88% Survie sans progression à 5 ans : 81%

CHOP: cyclophosphamide, hydroxydoxorubicine, vincristine, prednisolone; RCHOP: rituximab, cyclophosphamide, hydroxydoxorubicine, vincristine, prednisolone. 1) Hohloch K. *et al.*, 2014 ; 2) Stefoni V. *et al.*, 2016 ; 3) Zinzani PL. *et al.*, 2007 ; 4) Jurczak W. *et al.*, 2015 ; 5) Andrade-Campos MM. *et al.*, 2015 ; 6) Witzig TE. *et al.*, 2015 ; 7) Zinzani PL. *et al.*, 2010 ; 8) Friedberg JW. *et al.*, 2014 ; 9) Karmali R. *et al.*, 2017 ; 10) Hamlin PA. *et al.*, 2010 ; 11) Shin DY. *et al.*, 2016.

4.2. Données cliniques de la radioimmunothérapie ciblant le CD22 dans le cadre de LNH en médecine humaine

Les résistances acquises envers le CD20 se développent fréquemment, rendant nécessaire de développer de nouvelles approches thérapeutiques innovantes. Son expression étant limitée à la lignée B et non perdue lors de transformation néoplasique en font un candidat intéressant pour une utilisation lors de radioimmunothérapie des lymphomes non-hodgkiniens (Press et al. 1989). Une des premières approches consistait à utiliser un anticorps monoclonal murin anti-CD22 le LL2 couplé avec de l'iode-131 mais l'apparition d'anticorps anti-souris a entraîné l'utilisation par la suite de hLL2 (LL2 humanisé) appelé aussi epratuzumab (Sullivan-Chang, O'Donnell, et Tuscano 2013).

Une étude clinique de phase I publiée en 2003 suggère que le ^{90}Y -DOTA-epratuzumab serait un agent intéressant dans le traitement du LNH, nécessitant des investigations supplémentaires. Les patients ont reçu une phase d'imagerie pré-thérapeutique avec du ^{111}In -DOTA-epratuzumab à la dose de 222 à 370 MBq (0,75 mg/kg) suivi une semaine après d'une injection de ^{90}Y -DOTA-epratuzumab, soit à une dose de premier palier de 370 MBq/m² pour les patients n'ayant pas de greffes de cellules souches, soit à une dose de premier palier de 185 MBq/m² pour les patients ayant reçu une greffe autologue de cellules souches avec escalade de doses par paliers de 185 MBq/m². Par ailleurs, l'injection du radioconjugué s'accompagne d'une injection de l'epratuzumab froid pour une quantité finale d'anticorps de 0,75 mg/kg. Tout d'abord, l'étude a permis de montrer que l'anticorps couplé à l'indium-111 permettait la visualisation de la majorité des lésions et de déterminer les doses absorbées au niveau des principaux organes. Les patients ayant déjà reçu une greffe montraient plus facilement des signes de toxicité hématologique, mais tolérés jusqu'à 370 MBq/m². Chez les patients n'ayant pas reçu d'autogreffes, la dose tolérée allait jusqu'à 740 MBq/m² avec un potentiel d'escalade encore plus élevé. Le nadir hématologique s'est effectué entre 4 et 7 semaines après l'injection du radiopharmaceutique, sauf quelques exceptions. Deux patients ayant eu une transplantation et une dose de 370 MBq/m² ont eu une thrombocytopenie sévère 2-3 semaines suivant l'injection. Deux des patients du groupe n'ayant pas reçu de transplantation ont eu une leucopénie/ neutropénie de grade 2-3 une à deux semaines après l'injection de ^{90}Y -epratuzumab. Tous les patients du groupe n'ayant pas eu de transplantation et ayant eu une neutropénie ou thrombocytopenie de grade au moins 3 sont passés à des cytopénies de faibles grades (maximum 1) 5 semaines après le nadir. Il a aussi été mis en évidence que les patients ayant déjà eu une transplantation avaient plus de mal à récupérer des valeurs hématologiques dans les normes malgré les traitements entrepris (dont des transfusions). Plusieurs effets secondaires non hématologiques légers à modérés ont été mis en évidence dans les deux groupes avec des nausées, de la fièvre et des frissons principalement. Ces effets secondaires ont été jugés par les chercheurs comme indépendants du traitement à la RIT. Deux patients ont développé

des anticorps contre le radiopharmaceutique à 8 et 12 semaines après la mise en place du traitement. Une action antitumorale a été visible également sur les LNH agressifs et indolents mais les résultats ne révèlent pas de corrélation entre la dose délivrée ou la tumeur visualisée par imagerie externe et la réponse tumorale (Sharkey et al. 2003).

Deux études utilisant la RIT fractionnée ont été réalisées ciblant le CD22. Dans la première étude, les patients ont reçu une dose de 185 MBq/m² de ⁹⁰Y-DOTA-epratuzumab avec de l'epratuzumab « froid » (i.e. anticorps non radiomarqué) pour une dose totale d'anticorps de 1,5 mg/kg entre deux et quatre injections, avec une injection par semaine (Lindén et al. 2005). Dans la seconde étude, les patients atteints de LNH réfractaires ont été séparés en deux groupes : groupe 1 (patients ayant reçu une transplantation de cellules souches) avec des doses commençant à 92,5 MBq/m² et une incrémentation de 92,5 MBq/m² en deux à trois injections hebdomadaires et le second groupe n'ayant reçu aucune transplantation commençant avec 185 MBq/m² et une incrémentation de cette même dose en deux à trois injections hebdomadaires (Morschhauser et al. 2010). Les taux de réponse globale obtenus sont similaires dans les deux études mais des taux de réponse complète plus élevés dans la seconde étude (Tableau XXIII). Nous pouvons remarquer que les taux de réponse globale et complète sont inférieurs pour le DLBCL par rapport à la moyenne globale.

Tableau XXIII : Récapitulatif en termes de résultats obtenus dans les deux études utilisant la RIT fractionnée dirigée contre le CD22

	Lindén et al.	Morschhauser et al.
Taux de réponse globale	62 % 75 % pour le lymphome indolent 50 % pour le lymphome agressif	62 % 71 % pour les patients sans transplantation 41 % pour les patients avec transplantation 50 % pour les patients atteints de DLBCL sans transplantation
Taux de réponse complète	25 % (réponse comprise entre 14 et 41 mois)	48 % 55 % pour les patients sans transplantation 29 % pour les patients avec transplantation 33 % pour les patients atteints de DLBCL sans transplantation

Des toxicités hématologiques de grade 3 et 4 ont été observées dans les deux études (Sullivan-Chang, O'Donnell, et Tuscano 2013). Dans l'étude de Morschhauser, plus la dose administrée est importante plus le pourcentage de toxicité est important, avec pour une dose totale supérieure à 1 110 MBq/m², une anémie de grade 3 évaluée à 11,1 %, une thrombopénie de grade 3 de 22,2 %, une

thrombopénie de grade 4 de 61,1 %, une neutropénie de grade 3 de 27,8 %, et une neutropénie de grade 4 de 55,6 % (Morschhauser et al. 2010).

L'efficacité de la RIT fractionnée ciblant le CD22 a été évaluée chez des patients atteints de DLBCL. Une étude en phase II publiée en 2017 a été menée chez des patients n'ayant reçu aucun traitement antérieur. Les patients ont reçu 6 cycles de R-CHOP espacés de deux semaines chacun et, 6 à 8 semaines après, deux doses, à une semaine d'intervalle, de ⁹⁰Y-DOTA-epratuzumab à la dose de 555 MBq/m² en consolidation ainsi que de l'anticorps nu pour une dose totale de 1,5 mg/kg. Seuls les patients ayant eu une réponse complète ou partielle au R-CHOP ont reçu la radioimmunothérapie. La survie sans progression à 2 ans est de 75 % contre 85 % dans l'étude de Zinzani et al., ce premier résultat semblant donc inférieur. Toutefois, dans les autres études que nous avons pu voir ciblant le CD20, la survie sans progression à 2 ans est comprise entre 36,1 et 88 % en fonction des études, le résultat obtenu dans cette étude offre donc des résultats similaires à ceux obtenus avec le ZEVALIN®. La toxicité était principalement hématologique avec une myélosuppression transitoire. Des cytopénies de grade 3-4 ont été observées (79 % de neutropénie et 84 % de thrombopénie) (Tableau XXIV). La moitié des patients ont reçu une transfusion suite à cette myélosuppression. Un seul patient a développé un syndrome myélodysplasique 28 mois après la RIT et un patient une leucémie myéloïde aigue 5 mois après la RIT (Kraeber-Bodere et al. 2017).

Tableau XXIV : Résultats de la toxicité post-RIT dans l'étude de Kraeber-Bodere et al.

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Thrombopénie	7 %	7 %	68 %	16 %
Neutropénie	4 %	12 %	60 %	19 %
Anémie	7 %	25 %	23 %	0
Gastro-intestinal	11 %	4 %	0	2 %
Troubles neurologiques	5 %	5 %	0	0
Pulmonaire	5 %	4 %	0	0
Cardiaque	5 %	4 %	0	2 %
Infection	0	7 %	4 %	2 %

Les résultats concernant la toxicité hématologique sont par ailleurs supérieurs à ceux obtenus après 4 cycles de R-CHOP à 21 jours d'intervalle chez des patients atteints de DLBCL traités au ZEVALIN® (48 % de neutropénie de grade 3-4 et 39 % de thrombopénie de grade 3-4) dans l'étude de Zinzani et al. Les résultats obtenus au cours de l'étude feraient de la RIT fractionnée un mode de thérapie intéressant en consolidation de chimiothérapie permettant de délivrer à la tumeur une irradiation plus uniforme, une activité injectée supérieure sans majoration de la toxicité (Kraeber-Bodere et al. 2017).

4.3. Nouvelles perspectives offertes par la radioimmunothérapie en médecine humaine

Les études précédentes utilisant le ZEVALIN® sur les lymphomes de faible grade de malignité en rechute ou réfractaire a permis l'obtention de taux de réponse globale compris entre 73 % et 83 % et des taux de réponse complète compris entre 15 % et 51 %. Plus de deux tiers des patients présentant une réponse complète ont une rémission durable qui se chiffre en années faisant du ZEVALIN® un traitement prometteur. Les scientifiques s'intéressent donc à un emploi dans d'autres cas de figures. Se pose alors d'abord la question d'une utilisation en première ligne de traitement, en consolidation chez les patients en réponse au moins partielle après le traitement d'induction (Morschhauser 2008). Les résultats encourageants suite à son usage en consolidation ont entraîné, en 2009, l'extension de l'AMM du ZEVALIN® en Europe afin d'y inclure les patients en phase de consolidation après induction d'une rémission (complète ou partielle) de lymphome folliculaire non traités antérieurement (« RCP du ZEVALIN® » s. d.).

4.3.1. Radioimmunothérapie en monothérapie en tant que traitement initial

L'utilisation de la RIT en tant que traitement initial a été développé dans l'article du Dr Bodet-Milin en 2013 (Bodet-Milin et al. 2013).

Une étude clinique a été menée sur 76 patients atteints de lymphome folliculaire de stade III ou IV non traité auparavant. Les patients ont reçu une injection unique de ¹³¹I-tositumomab. 95% des patients y ont répondu, dont 75% des patients avec une réponse complète. La survie sans progression à 5 ans est de 59%. 40 des 57 patients ayant eu une rémission complète le sont resté pendant 4,3 à 7,7 ans. La toxicité hématologique est restée modérée et aucun des patients n'a eu de SMD. Le taux d'immunisation était cependant supérieur à celui observé chez les patients traités par radioimmunothérapie à des stades plus avancés de la maladie (Kaminski et al. 2005).

Une étude clinique de phase II a été menée sur l'utilisation du ZEVALIN® en tant que traitement initial du lymphome folliculaire. Un suivi des patients a été effectué jusqu'à 90 mois après l'injection. La réponse globale 6 mois post RIT est de 87% avec 41% de réponse complète. La survie sans progression évaluée 30,6 mois après la radioimmunothérapie a une médiane de 26 mois avec une durée raccourcie chez les patients ayant une activité de la LDH augmentée. La toxicité hématologique est une thrombocytopénie et une leucopénie transitoires. La toxicité non hématologique n'excède par le grade 2 (Scholz et al. 2013).

Le taux de réponse global est supérieur à celui retrouvé chez des patients, n'ayant jamais eu de chimiothérapie, traités avec quatre injections de rituximab en monothérapie. En effet, Ghielmini et al. a montré que 67% des patients traités avec quatre injections de rituximab ont eu une réponse globale avec seulement 9% de réponse complète chez ces patients (Ghielmini 2004).

4.3.2. Cibles autres que le CD20 ou le CD22 pour la radioimmunothérapie

D'autres vecteurs contre d'autres antigènes à la surface des cellules B ont été développés comme le CD37 par exemple afin de contrer le fait que les patients puissent être résistants aux thérapies ciblant le CD 20. Ainsi, le ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan (BETALUTIN®) a été développé (Kolstad et al. 2017).

Le lutétium-177 produit des rayonnements β - ainsi que de rayonnements γ , il est donc utilisable à la fois pour l'imagerie traceuse et ses effets thérapeutiques. L'énergie maximale libérée lors de rayonnements bêta est modérée à 0,498 MeV, sa pénétration tissulaire maximale est de 2 mm environ et sa demi-vie est de 6,6 jours, cette dernière étant en accord avec la pharmacocinétique du lilotomab (« Why Target CD37 » s. d.).

Une étude clinique en phase I/II a été réalisée chez des patients atteints de LNH échappant aux traitements précédents (au moins 2). Les patients ont reçu en pré-traitement du rituximab. Les patients ont reçu une escalade de doses permettant de déterminer une dose recommandée en phase II. Deux doses potentielles recommandées sont ressorties : une dose de lilotomab de 40 mg suivi d'une injection de 15 MBq/kg (bras 1) ou une dose de lilotomab de 100 mg/m² suivie d'une injection de 20 MBq/kg (bras 4). Le taux de réponse global est de 61 % avec 26 % de réponses complètes. 35 % des patients avaient une survie sans progression supérieure à 12 mois. Le BETALUTIN® est également bien toléré. La toxicité secondaire était une neutropénie de grade 3 ou 4 à 53% et une thrombocytopénie de grade 3 ou 4 chez 48 % des patients. Des toxicités non hématologiques de grade

3 ou 4 ont été observées chez 7 % des patients. Les résultats obtenus dans cette étude semblent prometteurs en terme d'efficacité et de toxicité (Kolstad et al. 2018).

Figure 12 : Résumé des études cliniques actuellement réalisées utilisant le BETALUTIN® par la société Nordic Nanovector® (« Why Target CD37 » s. d.)

Candidate	Targeted indication	Discovery	Preclinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Betalutin®	3L FL	PARADIGME – Pivotal Phase 2b				
Betalutin® (combination w/RTX)	2L FL	Archer-1 – Phase 1b				
Betalutin®	R/R DLBCL (SCT ineligible)	LYMRIT 37-05 – Phase 1				

FL : lymphome folliculaire

Aucune étude en phase III n'a encore été publiée actuellement ne permettant sa mise en place sur le marché (Figure 12) malgré des essais prometteurs jusque-là.

BILAN :

Face aux résultats prometteurs mais encore améliorables obtenus en combinant des anticorps monoclonaux à des traitements classiques de chimiothérapie, les anticorps monoclonaux ont été développés dans le cadre de radioimmunothérapie. Une spécialité pharmaceutique est actuellement utilisée sur le marché, le ZEVALIN® soit pour les LNH B CD20+ folliculaires en rechute ou réfractaire aux traitements ou en consolidation après induction des lymphomes folliculaires non traités antérieurement.

D'autres études sont en cours pour évaluer l'usage d'epratuzumab (anticorps monoclonal anti-CD22) ou d'un nouveau traitement, le BETALUTIN® dans le cadre de LNH. L'epratuzumab a également été testé spécifiquement lors de DLBCL.

Les résultats obtenus en termes d'efficacité sont encourageants. La toxicité est principalement hématologique et est transitoire. La toxicité non hématologique semble relativement faible par rapport aux traitements de chimiothérapie conventionnels. Toutefois, les publications ne permettent pas d'avoir actuellement des résultats sur le long terme (supérieur à 5 ans) concernant la toxicité hématologique tardive, restant à l'heure actuelle une question en suspens.

5. Étude préalable à la radioimmunothérapie par tomographie par émission monophotonique (TEMP)

Comme nous avons pu le voir précédemment, avant la réalisation de la phase thérapeutique avec la radioimmunothérapie, une imagerie nucléaire couplant la TEMP à un scanner est utilisée. Dans les études mentionnées précédemment, l'indium-111 était majoritairement utilisé. Au cours de la TEMP, le vecteur utilisé, c'est-à-dire l'anticorps monoclonal, sera le même que celui choisi pour la radioimmunothérapie. Cet examen a plusieurs objectifs :

- Pouvoir visualiser les fixations spécifiques du vecteur
- Vérifier les localisations des masses visualisées par d'autres techniques d'imagerie (échographie abdominale et radiographie thoracique notamment)
- Vérifier que les masses tumorales expriment bien l'antigène ciblé par la radioimmunothérapie
- Vérifier qu'il n'y a pas de forte fixation sur la moelle osseuse afin de limiter le risque de toxicité avec des études dosimétriques

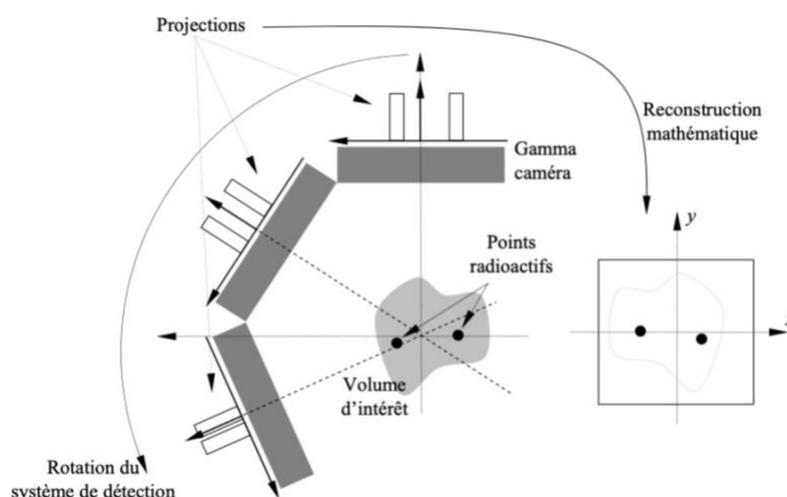
La TEMP a l'avantage de ne pas être invasive en fonctionnant comme une sorte d'immunohistochimie *in vivo* sur les sites tumoraux. Nous allons voir dans cette partie le fonctionnement de la tomographie par émission monophotonique ainsi que les choix de radiotraceurs et la dosimétrie associée.

5.1. Principe de fonctionnement de la tomographie par émission monophotonique

La tomographie par émission monophotonique (TEMP ou SPECT en anglais) est une technique d'imagerie nucléaire tridimensionnelle en plein essor ces dernières années, développée en 1976 par le physicien R. Jaszczak. Cette technique d'imagerie est dite fonctionnelle car elle permet d'évaluer les tumeurs d'un point de vue métabolique et dite phénotypique car elle permet d'évaluer les tumeurs d'un point de vue moléculaire venant compléter les techniques d'imagerie déjà existantes (tomodensitométrie et imagerie à résonance magnétique ou IRM) qui permet de localiser anatomiquement les lésions. La TEMP se rapproche d'un autre examen d'imagerie, la TEP (Tomographie par Émission de Positons), lui aussi fonctionnel et phénotypique, très utilisé en médecine humaine mais très peu chez l'animal. Pour ne pas alourdir notre travail, nous n'évoquerons pas la TEP et nous concentrerons sur la TEMP à laquelle nous faisons référence dans notre partie expérimentale.

La TEMP consiste en l'injection d'un élément radioactif émetteur de rayonnement gamma (injecté seul ou associé à une molécule de tropisme connu) par voie intraveineuse et détecté par une gamma caméra en rotation (trajectoire circulaire ou elliptique) (Figure 13) autour du patient au cours de l'acquisition des images. La gamma-caméra va acquérir plusieurs images appelées projections qui vont représenter la répartition du radiotraceur dans les trois plans de l'espace. Un algorithme de reconstruction tomographique permet ensuite de réaliser une cartographie tridimensionnelle représentant l'activité radioactive (Bekaert 2009).

Figure 13 : Schéma de fonctionnement d'un tomographe, avec une rotation circulaire des gammas caméras (Bekaert 2009)



L'utilisation de la TEMP couplée à un examen tomodensitométrique s'appelle la TEMP-TDM et permet de superposer la cartographie de la TEMP avec celle du scanner afin de visualiser les organes de distribution du radiotraceur (Etienne 2019).

5.2. Choix du radiotraceur

L'élément radioactif est choisi selon des critères physiques et chimiques, sans altérer la fonction biologique de la molécule pharmaceutique à laquelle il est fixé par une liaison forte. La substance radioactive injectée dans l'organisme se fixe sur l'organe d'intérêt et émet directement ou indirectement lors de sa désintégration des photons γ . Le choix du radioisotope repose sur l'énergie des photons qui doit être en adéquation avec l'atténuation dans le patient et l'efficacité du système mais présente aussi une période radioactive adaptée à la chimie, aux examens médicaux et à la dosimétrie. Le choix du radiotraceur est également adapté à l'organe d'exploration par rapport à leur tropisme (Bekaert 2009).

Les radioéléments les plus fréquemment utilisés pour la TEMP sont le technetium-99 métastable, le gallium-67 et l'indium-111 (Etienne 2019) avec à plus de 90 % en imagerie photonique le technetium-99 métastable. Le radioisotope utilisé pour l'imagerie phénotypique en radioimmunothérapie dans la partie précédente est principalement l'indium-111 (Sharkey et al. 2003) possédant une demi-vie radioactive moyenne de 2,8 jours, assez courte, et produisant une énergie d'émission de 171 keV et de 245 keV.

5.3. Étude de dosimétrie

La dosimétrie est la discipline en médecine nucléaire permettant de quantifier la dose absorbée par une région ou organe cible, il peut s'agir du corps entier, comme d'un organe ou d'un tissu, et de la relier à un effet biologique. Le terme de dosimétrie prédictive est employé lorsque celle-ci est réalisée en amont du traitement, permettant ainsi d'adapter les activités injectées au patient (Burnet et al. 1996).

Le Comité du *Medical Internal Radiation Dose* (MIRD) créé en 1968 a mis au point un formalisme de référence concernant la dosimétrie interne des radionucléides. A la suite de cela, un consensus a été établi en 2010, concernant l'acquisition et l'analyse des données de dosimétrie obtenues au niveau de la MOH comme du corps entier (Hindorf et al. 2010). Le même vecteur en quantité équivalente étant utilisé pour l'immuno-SPECT et la radioimmunothérapie, la réalisation d'images successives au cours du temps permet de déterminer la dose déposée aux organes sains comme aux tumeurs afin de prédire l'efficacité de la radioimmunothérapie ainsi que sa toxicité.

La **dose absorbée** par un organe cible correspond à la quantité d'énergie déposée dans cet organe par les rayonnements ionisants émis par une ou plusieurs sources par unité de masse de l'organe cible. La dose s'exprime en Gray (Gy) ou J/kg. Elle se résume au produit de l'activité cumulée par le facteur S, correspondant à l'énergie déposée dans la cible étudiée lorsqu'une désintégration se produit dans la source considérée. L'activité cumulée est déterminée par cinétique et correspond à l'aire sous la courbe de l'activité de la région source en fonction du temps après administration du radiopharmaceutique (Hindorf et al. 2010). Elle s'exprime en Bq.s (Bq pour Becquerel).

La **dose maximale tolérée** (ou DMT) se définit comme la dose au-delà de laquelle le patient pourra présenter une myélosuppression l'exposant à un risque de complication jugé cliniquement inacceptable dans le cadre d'un traitement ambulatoire. La myélosuppression pouvant être associée à la dose observée au niveau de la MOH, il convient donc de la mesurer au cours de la RIT. Le seuil

de toxicité de la dose absorbée au niveau de la moelle osseuse est évalué entre 2 et 5 Gy chez l'Homme (Wahl et al. 2021).

BILAN :

La TEMP est donc un examen essentiel, individuel, permettant de prédire la fixation du radiopharmaceutique sur les cibles tumorales lors de la RIT mais également au niveau des différents organes et en particulier de la MOH, afin d'évaluer si leurs seuils de toxicité sont atteints.

L'utilisation du même vecteur en quantité équivalente lors de la RIT permet de faire un lien entre les résultats obtenus lors de la TEMP avec ceux obtenus lors de la RIT.

Il n'existe en 2022 aucune publication concernant la toxicité et l'efficacité de la radioimmunothérapie chez le chien. La partie expérimentale de cette thèse portera sur l'étude de la toxicité et de l'efficacité d'un traitement de radioimmunothérapie sur un DLBCL canin, CD22 positif.

Deuxième partie : Étude expérimentale

1. Introduction

La radioimmunothérapie est donc un traitement utilisé lors de rechute de LNH mais aussi en consolidation après la première ligne de traitement par chimiothérapie. Néanmoins, la radioimmunothérapie ne reste que peu développée sur les DLBCL (études cliniques de phase I ou II) alors qu'ils représentent une bonne partie des lymphomes non-hodgkinien (30 à 40 % comme nous avons pu le voir précédemment) et une cause de décès fréquente en médecine humaine. Ainsi, une recherche préclinique et clinique reste nécessaire pour optimiser l'efficacité de la radioimmunothérapie dans le traitement du DLBCL humain et préciser son positionnement dans sa prise en charge thérapeutique.

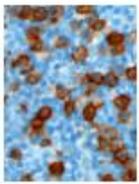
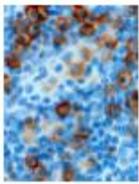
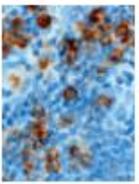
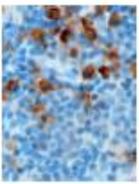
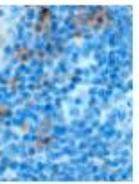
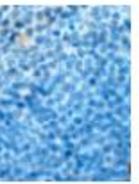
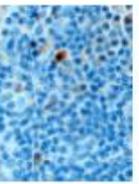
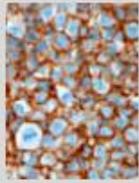
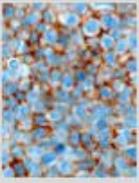
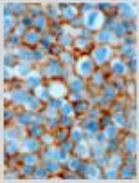
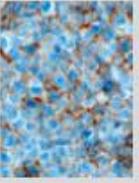
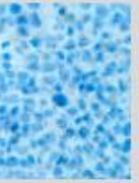
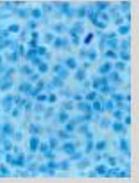
Un essai préclinique d'escalade de dose chez le chien a été développé à Oniris par les Drs Catherine Ibisch, Floriane Étienne et Nicolas Chouin visant l'étude d'un traitement de radioimmunothérapie utilisant un anticorps anti-CD22 couplé à de l'yttrium-90 avec des protocoles similaires à ceux utilisés avec l'epratuzumab en médecine humaine. Un essai préliminaire sur animaux d'expérimentation a été réalisé par le Dr Etienne dans le cadre de sa thèse universitaire étudiant l'anticorps développé par l'équipe 13 du CRCINA (Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Nantes Angers). Il s'est poursuivi par un essai clinique vétérinaire de phase I, qui était en même temps à visée préclinique sur une problématique de physique médicale, mené entre 2019 et 2021 à Oniris. Nous ne le développerons pas ici mais il est décrit dans la thèse universitaire du Dr Etienne. Notre thèse est une contribution à cet essai visant à étudier la toxicité et l'efficacité de ce traitement. Les objectifs de cette thèse sont d'une part déterminer une DMT, d'étudier les effets secondaires imputables au traitement sur le court, moyen et long terme et voir s'il y a une influence de la RIT sur les traitements postérieurs entrepris. D'autre part, cette thèse a pour objectif d'analyser les premières données sur l'efficacité clinique de ce traitement. Au moment de la réalisation de cette thèse d'exercice, l'étude clinique s'est arrêtée après les deux premiers paliers de dose à 185 MBq/m² et 277,5 MBq/m², comportant pour chaque palier respectivement 5 et 2 chiens.

1.1. Développement d'un anticorps monoclonal 10C6 dirigé contre le cCD22

Le terme d'anticorps monoclonal fait référence à des anticorps produits par des plasmocytes issus d'un clone de lymphocyte B dont l'affinité pour l'antigène a été à l'origine de son recrutement et de son expansion (Association des collèges des enseignants d'immunologie des universités de langue française 2018).

L'équipe 13 du CRCINA (Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Nantes Angers) a produit sept hybridomes par immunisation de souris avec une forme soluble du CD22 canin, on parle de cCD22 (Etienne 2019). Les sept anticorps produits ont ensuite été différenciés en fonction de leur affinité pour l'anticorps nu et leur spécificité pour les chiens atteints de DLBCL, évalué par immunohistochimie (Figure 14) par le Dr Nguyen (unité AMaROC, Oniris). Il en ressort que l'anticorps 10C6 possède une affinité (KD) intermédiaire mais une bonne spécificité pour le lymphome canin.

Figure 14 : Marquages immunohistochimiques à l'aide d'anticorps anti-CD22 sur des coupes histologiques de chiens sains et atteints de DLBCL (Etienne 2019)

CD22c	10C6	5F8	1E3	5A3	6B7	2D1	5C2
Nœud lymphatique normal, Chien							
DLBCL, Chien							
KD (M)	$2,54.10^{-10}$	$5,71.10^{-09}$	$1,14.10^{-09}$	$2,65.10^{-08}$	$3,73.10^{-10}$	$1,05.10^{-09}$	$6,40.10^{-10}$

La capacité d'internalisation du complexe anticorps-antigène suite à leur fixation sur les cellules a été testé par cytométrie en flux puis *in vivo* sur un modèle xénogénique de lymphome B canin chez la souris.

Il est en ressorti que l'anticorps monoclonal 10C6 présente une constante d'affinité, une fort pouvoir internalisant et un comportement *in vivo* comparables à ceux de l'epratuzumab. L'anticorps 10C6 dirigé contre le cCD22 a donc été produit en grande quantité et couplé au DOTA (tétraaza cyclododécane tétraacétate) permettant ensuite le radiomarquage avec l'indium-111 pour l'immuno-SPECT ou l'yttrium-90 pour la radioimmunothérapie (Etienne 2019).

L'anticorps radiomarqué associé au même anticorps froid (pour une dose totale de 1 mg/kg a été évaluée chez des chiens sains d'expérimentation et l'extrapolation des doses correspondantes dans la situation de RIT avec le ^{90}Y -DOTA-10C6 ont permis de conclure à sa faisabilité au regard des doses toxiques décrites chez l'Homme. L'étude a permis de conclure que les animaux devaient rester

hospitalisés au moins 72 heures pour que l'activité détectée dans les urines et les selles des chiens ne dépasse pas la valeur tolérée par le public (Etienne 2019).

La MOH est l'organe identifié comme étant le plus sensible et l'hypothèse d'une toxicité hématologique a ainsi été soulevée concernant l'usage de la RIT. Il a également été montré qu'une augmentation de l'activité spécifique augmente le pourcentage d'activité au niveau de la MOH et de la rate, associé ainsi à un risque de toxicité plus élevé (Etienne 2019).

Le protocole de l'étude une fois rédigé par le Dr Etienne a été approuvé en 2017 par le Comité d'Éthique en Recherche clinique et épidémiologique Vétérinaire d'Oniris (CERVO), ayant vu le jour suite à la volonté d'apporter de la transparence et de l'exemplarité dans la validité des protocoles de recherches qui concernent les animaux de propriétaires participant à la recherche clinique et épidémiologique (Thual 2016).

Dans le cadre de la thèse universitaire du Dr Etienne, ce protocole a été testé sur deux chiens spontanément atteints du DLBCL permettant de valider le ciblage du CD22 *in vivo*. Les résultats ont permis d'objectiver que la SPECT permettait de mettre en évidence des lésions passées inaperçues à l'imagerie conventionnelle et permettant de faire ressortir des variations individuelles afin de personnaliser les doses d'anticorps froid à co-injecter.

1.2. Protocole de l'étude rédigé par le Dr Etienne

Les éléments décrits dans cette partie reprennent directement le protocole mis au point par l'équipe d'Oniris à l'occasion de la thèse du Dr Etienne.

1.2.1. Inclusion des patients

La première étape de l'étude consiste à inclure des chiens atteints de DLBCL CD22+ dans l'essai clinique. Les chiens sont soit recrutés directement par le service d'oncologie d'ONIRIS, soient référés par des cliniques extérieures.

Un bilan d'inclusion comprenant un examen clinique de l'animal et des examens complémentaires sont réalisés et transmis à l'investigateur coordonnateur qui confirmera l'inclusion de l'animal dans l'étude si les critères d'inclusion sont respectés (Tableau XXV).

Tableau XXV : Critères d'inclusion et d'exclusion des chiens de l'étude

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> - Lymphome non hodgkinien de phénotype B CD22+ - Au moins une masse tumorale mesurable - Stade de lymphome I à V - Statut compris entre 0 et 2 dans l'échelle de Karnofsky modifiée pour les chiens - Créatinémie < 12 mg/mL - Protéïnémie > 55 g/L et albuminémie > 25 g/L - Bilirubinémie < 2 mg/L, ALAT < 160 U/L et PAL < 600 U/L - Leucocytes > 3 000 /μL et granulocytes neutrophiles > 1 500 /μL - Plaquettes > 100 000 /μL <p>Consentement éclairé signé par le propriétaire</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Lymphome d'immunophénotype T - Lymphome CD22 négatif - Absence de ciblage à l'imagerie immuno-SPECT - Atteinte méningée ou cérébrale - Envahissement médullaire - Réponse complète à l'injection de L-asparaginase - Antécédents de radiothérapie - Défaillance organique non liée au lymphome - Contre-indication à la réalisation d'une anesthésie générale - Femelle gestante, allaitante ou reproductrice active - Participation dans le même temps à une étude incluant un traitement en cours d'investigation - Problème psychologique, social, familial ou géographique laissant craindre que le propriétaire ne suive pas les consignes de traitement de son animal ni la surveillance protocolaire - Consentement éclairé non signé

Afin de déterminer l'inclusion potentielle d'un patient dans l'étude, un examen clinique complet ainsi qu'une exérèse ganglionnaire sont réalisés. Une analyse histopathologique permet de mettre en évidence le DLBCL. Une analyse immunohistochimique et de cytométrie de flux permet de déterminer le caractère CD22 positif ou non. Plus de 30 % des cellules lymphomateuses doivent exprimer le cCD22 pour que le chien puisse être inclus dans l'essai.

Le bilan d'extension est complété par une radiographie thoracique, une échographie abdominale, un scanner corps entier ainsi qu'un myélogramme. Lors de l'échographie abdominale, des biopsies ou cytoponctions hépatiques et des cytoponctions spléniques sont réalisées pour

compléter le stade du lymphome. Le myélogramme est réalisé par ponction au niveau de la moelle osseuse hématopoïétique (MOH) au niveau de la jonction chondro-costale réalisée sous anesthésie générale.

Une numération formule sanguine associée à un frottis sanguin ainsi qu'une biochimie et un ionogramme (avec dosage du calcium ionisé) sont réalisés pour visualiser respectivement si une anomalie hématologique serait en faveur de l'envahissement de la moelle osseuse hématopoïétique, si une altération fonctionnelle des principaux organes est décelée, et l'absence de syndrome paranéoplasique par hypercalcémie.

1.2.2. Cytoréduction des masses tumorales

Cette étape réalisée la première semaine a pour objectif de réduire la taille des masses tumorales afin d'améliorer l'efficacité du traitement par radioimmunothérapie de manière équivalente à ce qui est réalisé en médecine humaine.

La cytoréduction se fait avec préférentiellement de la KIDROLASE® (L-asparaginase) à la dose de 400 UI/kg par voie intramusculaire en deux sites d'injection au niveau des lombes. Une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg par voie orale peut être mise en place si jugée nécessaire par le clinicien. Le choix de la L-asparaginase est fait car il s'agit du médicament utilisé en première séance de chimiothérapie du traitement COPLA faisant partie des traitements de référence du lymphome B. Une numération formule est également réalisée avant l'injection du radiopharmaceutique pour vérifier sa permissivité.

1.2.3. Étude pré-thérapeutique de ciblage et de dosimétrie

Réalisée en semaine 2 et 3 après l'inclusion des chiens dans l'étude, cette étape a différents objectifs. Le premier étant de recenser l'ensemble des sites tumoraux en explorant l'expression de la cible CD22. Le second est d'estimer la dose absorbée par le(s) site(s) tumoral(aux) et les différents organes à la suite de l'injection totale de 1 mg/kg d'anticorps couplé à une activité traceuse de 3,7 MBq/kg. L'équipement d'imagerie SPECT utilisé est le système Optima NM-CT640 (Figure 15).

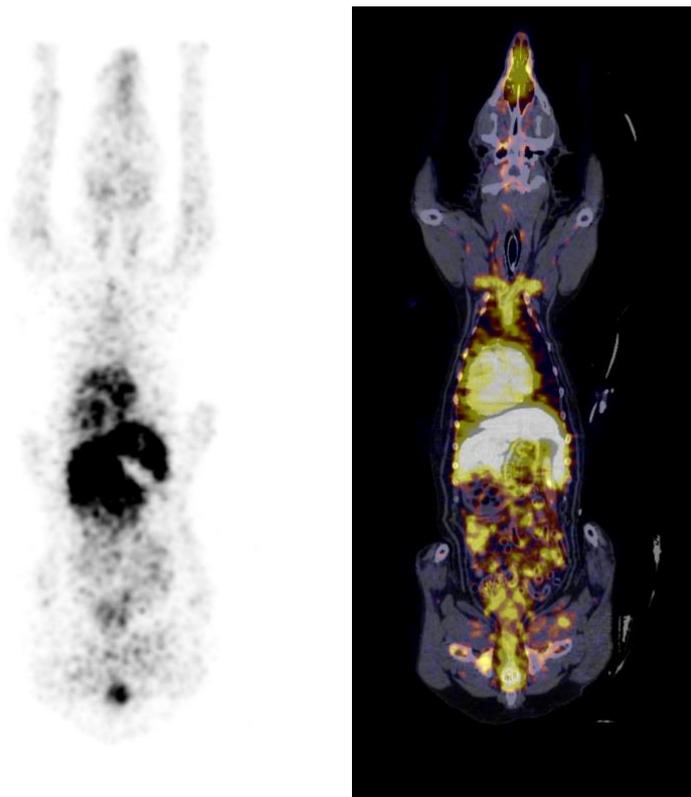
Figure 15 : Photographie du système Optima NM-CT640



L'anticorps IgG₁ 10C6 et le DOTA ont été préparés par l'équipe 13-CRCINA. Le radiomarquage à l'indium a été réalisé à l'APUI d'ARRONAX selon une procédure déjà validée lors d'essais expérimentaux précédents menés chez l'homme avec l'epratuzumab.

Le corps entier, les organes d'intérêt (foie, rein, rate, poumons et vertèbres lombaires) et les masses tumorales sont contourés à partir des reconstructions tomodensitométriques en utilisant le logiciel 3D Slicer permettant d'évaluer la fixation de l'anticorps radiomarqué au niveau des zones d'intérêt. Les images concernant la fixation de l'anticorps radiomarqué au niveau des nœuds lymphatiques des chiens de l'étude sont en cours d'interprétation actuellement.

Figure 16 : Images SPECT (à gauche) couplées au scanner (à droite) réalisées sur JAHYA 2 jours après l'injection du radiopharmaceutique



Les calculs de dosimétrie sont aussi réalisés à ce moment-là. Pour cela, on fait l'approximation que l'activité détectée dans l'organisme à t_0 correspond à l'activité injectée, l'immuno-SPECT étant réalisée 1 heure après l'injection et l'élimination urinaire étant « bloquée » par une sonde. Une cinétique d'imagerie SPECT est réalisée les jours suivant l'injection du ^{111}In -DOTA-10C6. Une clairance sanguine de l'anticorps est réalisée par des échantillons sanguins prélevés à différents moments.

Si l'imagerie phénotypique avec ^{111}In -DOTA-10C6 n'est pas en faveur d'un ciblage tumoral satisfaisant, l'injection thérapeutique de ^{90}Y -DOTA-10C6 n'est pas réalisée.

1.2.4. Étape thérapeutique de RIT β chez les animaux avec un ciblage favorable

Réalisée en semaine 4, cette phase thérapeutique consiste en une étude d'escalade de doses. Le premier palier débute à l'activité de 185 MBq/m^2 (5 mCi/m^2) puis les paliers suivants sont de $277,5 \text{ MBq/m}^2$ ($7,5 \text{ mCi/m}^2$), 370 MBq/m^2 (10 mCi/m^2), $462,5 \text{ MBq/m}^2$ ($12,5 \text{ mCi/m}^2$) et 555 MBq/m^2 (15 mCi/m^2). Seuls les deux premiers paliers ont été réalisés au moment de la rédaction de la thèse, où l'essai clinique est terminé.

L'injection consiste en une injection unique sous anesthésie générale de ⁹⁰Y-DOTA-10C6 associé à l'anticorps froid 10C6 pour une quantité totale de 1mg/kg avec une escalade de l'activité injectée telle qu'indiquée précédemment.

L'anticorps IgG₁ 10C6 et le DOTA ont été préparés par l'équipe 13-CRCINA. Le radiomarquage à l'yttrium a été réalisé à l'APUI d'ARRONAX selon une procédure déjà validée lors d'essais expérimentaux précédents menés chez l'homme avec l'epratuzumab.

Anesthésie générale

L'animal est anesthésié afin d'assurer son immobilité durant toute la durée de la procédure, après vérification qu'il est bien à jeun le jour de l'anesthésie, selon le protocole d'induction détaillé dans le Tableau XXVI. Une sonde urinaire est installée le temps de l'anesthésie avec vidange de la vessie lors de la pose de la sonde.

Corticoïdes et antihistaminiques sont administrés lors de la prémédication. Pour les corticoïdes, du SOLUMEDROL® solution injectable (méthylprednisolone) à la dose de 1 mg/kg par voie veineuse est utilisé. Pour les antihistaminiques, du PHENERGAN® 2,5 % solution injectable (prométhazine) à la dose de 0,3 mg/kg par voie sous-cutané est utilisé.

Tableau XXVI : Protocole anesthésique utilisé au cours de l'étude

Phases de l'anesthésie	Molécules
Prémédication	<ul style="list-style-type: none"> - DOMITOR® (médétomidine) de 2,5 à 5 µg/kg par voie intraveineuse - DOLOREX® (butorphanol) à la dose de 0,3 mg/kg par voie intraveineuse
Induction	<ul style="list-style-type: none"> - ALFAXAN® (alfaxalone) jusqu'à 5 mg/kg par voie intraveineuse, administrée quart de dose par quart de dose jusqu'à pouvoir intuber l'animal - XYLOVET (lidocaïne 2 %) : 0,5 à 1 mL sur les cartilages aryténoïdes pour favoriser l'intubation trachéale
Relais gazeux	<ul style="list-style-type: none"> - VETFLURANE (isoflurane) après l'intubation

L'administration concomitante de tout agent de chimiothérapie en dehors de la L-asparaginase ou la réalisation d'une radiothérapie externe pendant la période de l'étude n'est pas autorisée, de même que l'administration d'un produit expérimental.

Les produits sont injectés lentement en perfusant environ 10 % du produit en 10 minutes. Si les signes vitaux le permettent, le reste de la solution est injecté à un débit adapté à la teneur en endotoxines de la solution d'anticorps nu, avec un seuil maximal de 5 EU/kg/h. La tubulure de la perfusion est ensuite rincée avec 10 mL de sérum physiologique au même débit à l'aide d'une deuxième seringue. Le rinçage doit se faire au même débit que celui calculé pour l'injection du mélange radioactif.

Les effets secondaires comme un flush (érythème congestif paroxystique intéressant la partie supérieure du tronc, l'encolure et la tête) et une tachycardie (augmentation de 30% par rapport à la fréquence observée lors des examens cliniques) peuvent faire suspendre temporairement l'injection. Après administration d'antihistaminiques, la perfusion peut être reprise à un débit plus bas.

La perfusion est définitivement arrêtée en cas de baisse de pression systolique de plus de 30 mmHg par rapport à la pression systolique normale de l'animal, d'augmentation de la fréquence cardiaque de 50% par rapport à la valeur de référence, de température supérieure à 39,5°C ou de détresse respiratoire. De l'adrénaline, atropine, antihistaminiques, hydrocortisone et un liquide de

remplissage doivent être immédiatement disponibles pour traiter un choc anaphylactique (Tableau XXVII).

D'autres réactions peuvent faire arrêter définitivement l'injection : un bronchospasme, un prurit, un érythème, une diarrhée et une douleur (thoracique, abdominale, dorso-lombaire) se manifestant par une augmentation de la fréquence respiratoire et une augmentation de la pression artérielle systolique.

Pour pouvoir prendre rapidement en charge le moindre effet secondaire, les signes vitaux sont régulièrement contrôlés du début d'anesthésie à l'aide de feuilles anesthésiques (Annexe 2) jusqu'aux deux heures suivant la fin de la perfusion.

Tableau XXVII : Prise en charge des urgences pouvant se produire

Urgence	Prise en charge
Arrêt respiratoire	- Arrêt isoflurane (position 0) - Ballonnement manuel
Bradycardie	Atropine par voie intra-veineuse à la dose de 0,005 mg/kg soit 0,1 mL/kg.
Arrêt cardiaque	Adrénaline par voie intra-veineuse à la dose de 0,1 mg/kg soit 0,1 mL/kg.
Convulsions	Diazépam par voie intra-veineuse à la dose de 0,25 mg/mL soit 0,05 mL/kg.

L'administration des radiopharmaceutiques est réalisée en secteur protégé dans le secteur d'imagerie d'Oniris (Figure 17).

Figure 17 : Photographie de la pièce où ont lieu la TEMP et la RIT



L'animal est ensuite placé en animalerie radioprotégée. Des examens cliniques sont réalisés tous les jours et un traitement symptomatique peut être mis en place en fonction de l'évolution de l'état clinique de l'animal qui est rendu à ses propriétaires si son état clinique et la décroissance radioactive le permettent.

1.2.5. Suivi de l'animal jusqu'à sa sortie de l'étude

Le chien est ensuite suivi le temps de la rémission de son lymphome, le suivi s'effectuant une semaine, deux semaines, trois semaines, un mois, cinq semaines, six semaines, sept semaines, deux mois, trois mois puis tous les trois mois post-radioimmunothérapie jusqu'à maximum trois ans post-RIT. Le suivi de l'animal s'effectue idéalement sur trois ans.

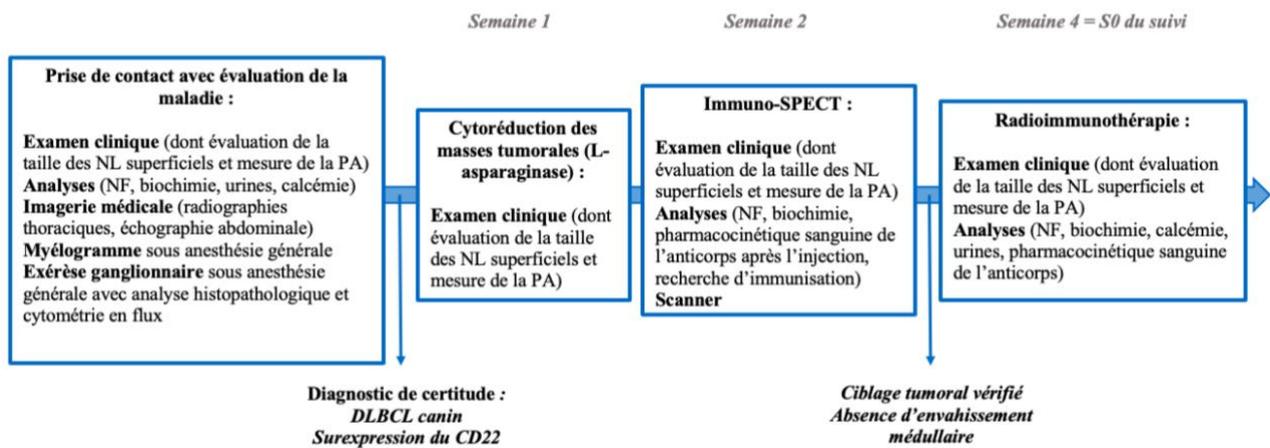
Les critères d'exclusion incluent une progression du lymphome, une maladie intercurrente, une perte de suivi, un arrêt du fait du propriétaire de l'animal, un non-respect des critères d'inclusion ou une décision des investigateurs suite à la phase pré-thérapeutique en cas de mise en évidence d'un défaut de ciblage tumoral ou de risque important de toxicité.

L'évaluation de la progression du lymphome se fait selon les définitions établies par le VCOG mais un scanner est réalisé pour vérifier les valeurs des nœuds lymphatiques et exclure un animal de l'étude.

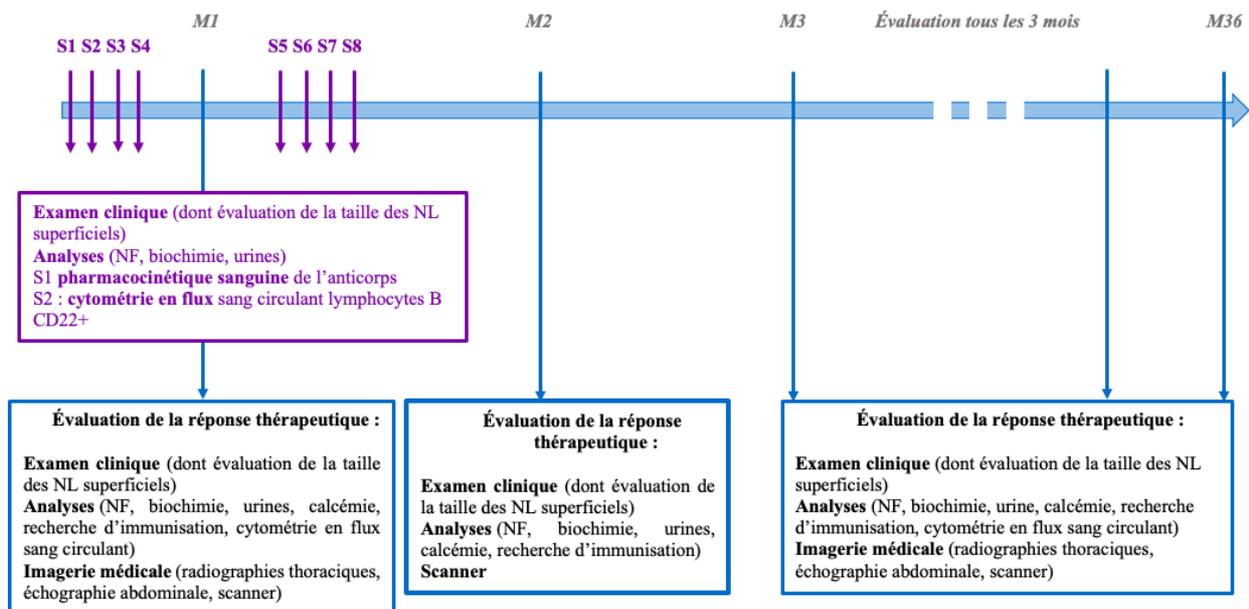
Les propriétaires peuvent arrêter leur participation à l'étude sans préjudice quand ils le souhaitent. Tous les efforts sont mis en œuvre pour contacter le propriétaire d'un animal ayant omis une visite de surveillance.

Figure 18 : Schéma général de l'étude

Du diagnostic à la RIT :



Suivi post-RIT :



2. Matériel et méthodes

2.1. Chiens inclus dans l'étude

Sept chiens ont ainsi été inclus dans l'étude par ordre chronologique avant la réalisation du travail de cette thèse : JAHYA, JUNE, OSCAR, TAYTH, LAIKA, INDIA et D'KALA. OSCAR présentait un plasmocytome lingual au moment de son inclusion, son cas n'est donc pas développé dans la suite de l'étude, cette pathologie traitée en parallèle par du melphalan tout au long de l'étude pouvant influencer les résultats que nous avons obtenus.

Les chiens ayant reçu le palier de 185 MBq/m² seront appelés le groupe A dans la suite dans la suite de cette thèse (JAHYA, JUNE, TAYTH, INDIA) et les chiens ayant reçu le palier de 277,5 MBq/m² seront appelés le groupe B (LAIKA, D’KALA).

Tableau XXVIII : Résumé des animaux inclus dans l’étude

Animal	Race	Age au diagnostic du lymphome	Stade clinique du lymphome lors de l’inclusion (classification de l’OMS)
JAHYA	Berger Allemand	5 ans	Stade III à minima
JUNE	Berger Allemand	5 ans	Stade IV
TAYTH	Rottweiler	7 ans	Stade V
INDIA	Rottweiler	7 ans	Stade IV
LAIKA	American Staffordshire Terrier	8 ans	Stade IV
D’KALA	Chihuahua	13 ans	Stade III

Les six chiens inclus dans l’étude ne sont que des chiens de grand format sauf D’KALA. Ils présentent tous un DLBLC de morphologie centroblastique sauf TAYTH porteurs du CD22. Deux chiens sur six (29 %) des chiens de l’étude sont de stade clinique III, un chien sur six (17 %) est de stade clinique V et trois chiens sur six (54 %) sont de stade clinique IV. Il convient de mentionner qu’aucune cytoponction hépatique ou splénique n’a été réalisée sur JAHYA, nous ne pouvons donc exclure un stade clinique IV. Le myélogramme de D’KALA n’est pas représentatif, nous ne pouvons donc exclure un stade clinique V. Les cytoponctions de D’KALA ont de plus été réalisées après la cytoréduction des masses tumorales pouvant fausser les résultats obtenus. Tous les chiens sont de sous-stade clinique a au moment de leur inclusion et aucun ne présentait d’hypercalcémie paranéoplasique.

L’âge médian des animaux au moment du diagnostic est de 7 ans avec une médiane dans le groupe A de 6 ans et une médiane dans le groupe B de 10 ans. L’âge médian des animaux relevés concorde avec les données bibliographiques où la médiane d’âge des animaux au moment du diagnostic est de 6 à 9 ans (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020). Toutefois, ces données ne peuvent être interprétées statistiquement entre les groupes A et B compte tenu du faible nombre d’animaux dans l’étude, ces données sur l’âge ne seront ainsi que mentionnées et non comparées.

Tableau XXIX : Résumé des réponses aux traitements observés chez les chiens de l'étude avant la RIT

Animal	Traitements antérieurs à la RIT	Efficacité des traitements antérieurs à la RIT
JAHYA	Protocole COPLA + 4 cycles de maintenance (espacés de 2-3 semaines)	Rémission partielle puis suspicion d'échappement à partir du 3 ^{ème} cycle de maintenance
JUNE	Corticothérapie	/
TAYTH	Protocole COPLA Protocole COPLA sans cyclophosphamide ni doxorubicine	Rémission complète de 4 mois Rémission complète de 1 mois
INDIA	3 séances à base de vincristine	Réponse partielle
LAIKA	Protocole COPLA 6 séances de doxorubicine (une par mois) en alternance avec la vincristine (toutes les deux semaines) en consolidation	Rémission complète 3 mois après la fin de la consolidation
D'KALA	Protocole CHOP	Rémission partielle

Tous les chiens ont reçu des traitements antérieurement à la RIT sauf JUNE n'ayant reçu que des corticoïdes en attente de son inclusion. TAYTH et LAIKA ont eu des réponses complètes à leurs traitements antérieurs. Les autres chiens de l'étude n'ont répondu que partiellement aux traitements. Nous pouvons voir d'après ce tableau la diversité des traitements entrepris pour le lymphome canin, dérivés du protocole CHOP, traitement privilégié d'après la littérature (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Étant donné que les animaux ont été recrutés sur l'ensemble du territoire français, les traitements antérieurs et postérieurs à la RIT ont été majoritairement effectués dans des cliniques extérieures. Nous n'avons pas toutes les données concernant les méthodes de mesure des nœuds lymphatiques superficiels ni sur l'attribution du caractère de rémission ou non.

Contrairement à ce qui était prévu par le protocole, la cytoréduction n'a pas été réalisée pour tous les chiens avec de la L-asparaginase. Elle a été réalisée sur JAHYA avec de la doxorubicine. Pour INDIA et D'KALA, la KIDROLASE® était en rupture de stock suite à un arrêt de commercialisation (« Disponibilités des produits de santé de type médicaments - ANSM » s. d.).

Conformément aux critères d'inclusion, tous les chiens avaient une maladie mesurable au moment de l'imagerie SPECT. Au cours des acquisitions lors de la SPECT est observée une activité significative dans les tissus lymphoïdes, en cours d'étude dans le cadre d'une autre thèse actuellement. Un signal apparaît au niveau de la vessie et correspond à l'excrétion urinaire du traceur. Un signal apparaît dans la moelle osseuse (principalement vertébrale) reflétant l'absorption du traceur dans les populations de cellules en prolifération dans ces tissus. Une activité est aussi décelée au niveau du cœur, foie, aorte reflétant la circulation du traceur dans le compartiment sanguin. Le signal décelé au niveau du tube digestif traduit son excrétion par voie intestinale.

Tous les chiens ont reçu une RIT entre 14 et 57 jours après l'imagerie SPECT, soit au palier de 185 MBq/m² (groupe A) soit au palier de 277,5 MBq/m² (groupe B). En effet, on remarque dans le tableau ci-dessous (Tableau XXX) que deux paliers d'activité injectée se dessinent pour les animaux de l'étude.

Tableau XXX : Activité injectée ramenée au format de l'animal pour chacun des chiens de l'étude (d'après les données du Dr Chouin)

Animal	Activité injectée ramenée au format de l'animal (MBq/m ²)
JAHYA	153,8
JUNE	170,9
TAYTH	170,5
INDIA	172,8
LAIKA	249,8
D'KALA	274,3

Les chiens sont ensuite placés en animalerie radioprotégée trois jours après la SPECT ou la RIT, afin de pouvoir récupérer les urines et selles radioactives. Le bien-être du chien est pris en compte au maximum, en le laissant dans une pièce avec possibilité de se déplacer à l'intérieur de celle-ci, en passant le voir plusieurs fois dans la journée ainsi qu'en lui donnant la nourriture apportée par ses propriétaires afin de bousculer le moins possible ses habitudes.

Le suivi a été effectué autant que possible aux dates du schéma général de l'étude et à Oniris préférentiellement, même si certains examens de suivi ont été différés de quelques jours et menés

dans d'autres cliniques chez certains animaux du fait des restrictions liées au confinement en 2020-2021.

2.2. Méthodes

2.2.1. Évaluation de la toxicité du traitement et détermination de la DMT

La tolérance de l'animal au traitement a été évaluée directement après l'injection en surveillant les fonctions respiratoires et cardiaques et en mesurant la pression artérielle pendant les 2 heures suivant l'injection de l'anticorps.

La tolérance au traitement a été évaluée à moyen terme sur des critères cliniques avec examen cardio-vasculaire, respiratoire, neurologique et digestif mais aussi biologiques avec numération formule sanguine, numération plaquettaire, analyse d'urine et biochimie rénale et hépatique. Ces examens sont réalisés à J3 au moment de la fin de l'hospitalisation, à J6 ou J7, à S3, S4, S5, S6, S8 puis tous les trois mois. En cas d'anomalie hématologique, rénale ou hépatique, les prélèvements sont réalisés toutes les semaines jusqu'à la remontée des niveaux de référence pendant au moins deux semaines.

Le choix de l'évaluation de la toxicité hématologique ou non dans cette thèse s'est porté sur les critères définis par le VCOG reprenant notamment pour la partie hématologique une partie de la classification de l'OMS utilisée en médecine humaine (LeBlanc et al. 2021). Les différences pour l'attribution d'un grade pour les plaquettes est prise en compte. N'ayant pas de valeurs pour la leucopénie et du fait de la forte similitude pour les autres cellules avec la classification de l'OMS, l'attribution d'un grade selon les critères de celle-ci est transposée au chien. La réalisation des biochimies sanguines a contribué à l'évaluation de la toxicité de la RIT. Le Dr Chouin a également réalisé des études de dosimétrie au niveau des différents organes dont la MOH permettant d'évaluer les doses absorbées au niveau de ces organes et de comparer les résultats obtenus avec les seuils de toxicité des organes déterminés en médecine humaine. Un modèle statistique de régression linéaire a été utilisé avec Microsoft® Office Excel pour étudier la corrélation entre la toxicité hématologique observée et l'activité injectée au patient puis la dose absorbée à la MOH.

Le protocole utilisé pour déterminer la DMT a été développé par le Dr Etienne et a été utilisé dans cette étude. Trois chiens sont inclus pour chaque palier d'activité. La DLT (dose limitante toxique) est définie par l'apparition d'une toxicité hématologique de grade 3 de plus de 14 jours ou de grade 4 ou toute toxicité non hématologique de grade 3 ou 4. Si pour un palier P aucune toxicité n'est notée pour les chiens traités, les trois prochains sont inclus au palier P + 1. Un intervalle d'au

moins 6 semaines sépare le traitement du dernier chien malade du palier P avec le premier chien du palier P+1.

S'il apparaît une DLT à un palier P, un nouveau chien est inclus au moins trois semaines plus tard, et ce pouvant aller jusqu'à 6 chiens sur un palier. S'il survient un autre cas de DLT au palier P, les inclusions sont arrêtées à ce palier et l'escalade de dose n'est pas poursuivie. Les inclusions sont complétées au palier P-1 jusqu'à 6 chiens. Si aucun ou un seul présente une DLT à ce palier P-1, ce palier définit la DMT. Les inclusions reprendront au palier de la dose recommandée pour traiter 15 chiens à ce niveau de dose ce qui clôturera l'étude. Si aucun autre cas de DLT apparaît à ce palier P, l'escalade est poursuivie.

Après leur sortie de l'étude, l'évaluation de la toxicité des traitements entrepris s'est faite par examen clinique ainsi que des examens sanguins par numération formule et biochimie sanguine si nécessaire.

2.2.2. Évaluation de la réponse thérapeutique

L'efficacité du traitement se fait par évaluation clinique, et des examens d'imagerie (radiographies thoraciques, échographie abdominale) à 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 et 36 mois. Un examen tomodensitométrique est systématiquement réalisé à 1 mois post-RIT puis tous les trois mois.

L'évaluation de la réponse s'est faite dans cette thèse selon les critères établis par le VCOG avec la mesure des lésions cibles avec un pied à coulisse (D. M. Vail et al. 2010) par un opérateur non attitré à chaque mesure. La progression du lymphome identifiée à l'examen clinique est confirmée par examen tomodensitométrique, entraînant la sortie du patient de l'étude.

Ainsi au moment de l'inclusion, nous définissons pour chaque chien ses lésions cibles que nous étudierons par la suite. Le choix des nœuds lymphatiques superficiels comme lésion cible s'est fait en prenant des nœuds lymphatiques de taille supérieure ou égale à 20 mm avant la RIT avec au moins deux valeurs de lésions mesurables avant la thérapie et des lésions mesurables le jour de la RIT. La mesure du plus grand diamètre a été réalisée et ces valeurs sont reportées dans les fiches de chaque animal en annexe. La définition du terme rémission clinique ou partielle, ou maladie stable ou en progression s'est effectuée selon les critères définis par le VCOG également (D. M. Vail et al. 2010). L'utilisation de cette méthode a été possible pour tous les chiens de l'étude sauf LAIKA et INDIA pour des raisons qui seront détaillées dans la partie résultats. Les lésions non-cibles ont été évaluées par imagerie médicale (échographie abdominale et scanner).

Concernant l'efficacité du traitement, une analyse des données de rémission et de survie a également été réalisée pour la radioimmunothérapie et comparativement aux autres traitements habituellement utilisés pour traiter le DLBCL canin : absence de traitement, traitement par corticothérapie ou traitement par chimiothérapie (cohorte témoin préexistante dans le service d'oncologie d'Oniris, décrite et analysée dans la thèse d'exercice de Grégory Bouillet (Bouillet 2020)). Précisons que le Dr Bouillet a repris une partie des données du Dr Fourel pour son étude, population de chiens suivie à Oniris donc issue du même centre que notre étude. La population utilisée par le Dr Bouillet comprend des chiens de stade clinique selon la classification de l'OMS allant de I à V, population plus large que notre population d'étude.

Nous y avons sélectionné tous les chiens atteints de DLBCL, confirmé par analyse anatomo-pathologique. Seize chiens font partie du groupe n'ayant reçu aucun traitement, 70 font partie du groupe ayant reçu un traitement corticoïdes et 34 un traitement de chimiothérapie (CHOP et dérivés du protocole CHOP, non différenciés dans notre étude). La réponse au traitement est définie dans l'étude comme complète en cas de réduction totale des signes cliniques et partielle en cas de réduction partielle comprise entre 50 % et 100 % des signes cliniques.

Les données analysées sont la durée de survie post-diagnostic, la durée de survie après démarrage du traitement et la durée de rémission induite par le traitement. Le modèle utilisé pour analyser les résultats est une analyse de survie de Kaplan Meier réalisée avec le logiciel Xlstat® sous Microsoft® Office Excel.

BILAN :

Tous les animaux de l'étude ont pu recevoir la RIT.

Groupe A (185 MBq/m²) : JAHYA, JUNE, TAYTH, INDIA

Groupe B (277,5 MBq/m²) : LAIKA, D'KALA

Détermination de la DMT selon le protocole du Dr Etienne.

Toxicité évaluée selon les critères établis par le VCOG (Annexe 1).

Efficacité évaluée selon les critères établis par le VCOG (Tableaux IX et X)

3. Étude de la toxicité hématologique

3.1. Résultats concernant la toxicité hématologique

Nous nous concentrerons dans un premier temps sur la toxicité observée chez les chiens au cours de l'étude, ceci étant l'objectif premier de cette étude. Dans la littérature citée précédemment, la toxicité principale était une toxicité hématologique s'intéressant aux lignées rouges avec une

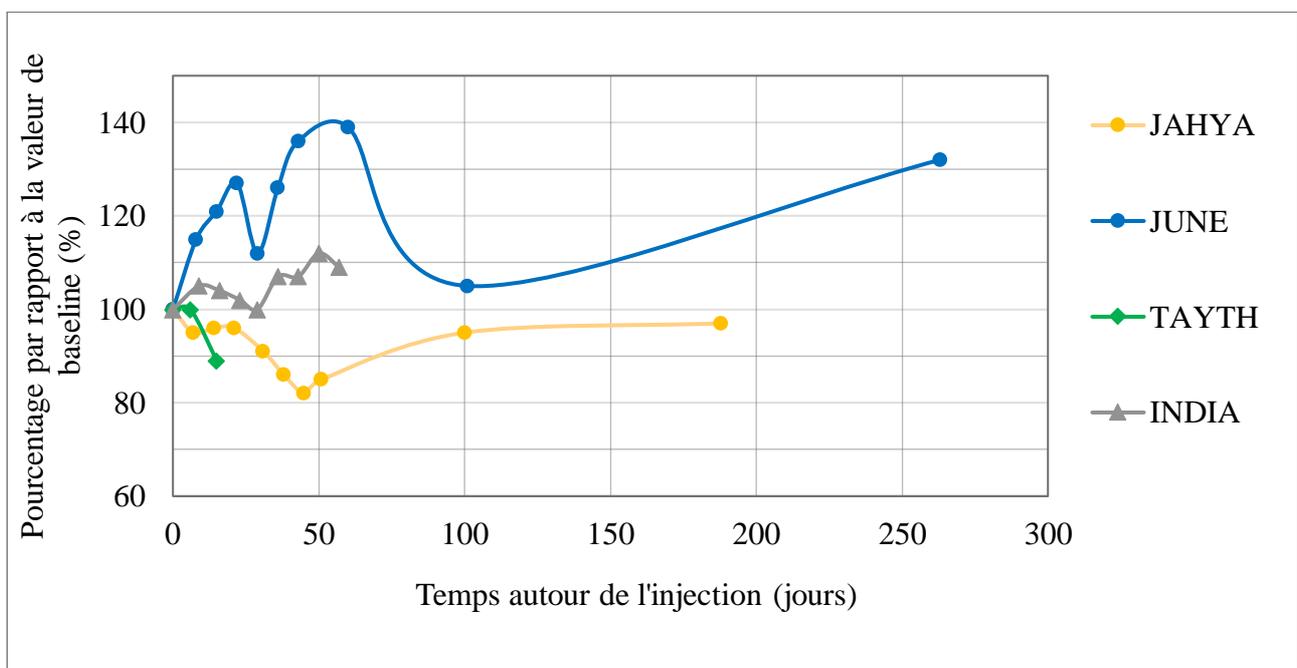
anémie, au niveau des plaquettes avec thrombopénie et au niveau des lignées blanches avec une neutropénie.

Nous nous concentrerons donc dans un premier temps sur ces trois lignées cellulaires. Les valeurs chiffrées de chaque chien de l'étude sont présentées dans les annexes (Annexe 3 à Annexe 8).

3.1.1. Lignée cellulaire rouge

Un graphe est réalisé en étudiant l'évolution des globules rouges au cours du temps en séparant le groupe A du groupe B. Les valeurs en ordonnée sont exprimées en pourcentage par rapport à la baseline (prise le jour de la RIT), chaque individu ne partant pas de la même valeur en globules rouges au départ, cela permet d'individualiser le suivi de chaque patient et de normaliser les valeurs afin de comparer plus facilement les chiens. Concernant l'échelle de temps, les graphiques commencent le jour de la réalisation de la radioimmunothérapie et s'arrêtent au moment de la sortie de l'animal de l'étude. En effet, nous considérons qu'après l'induction d'un nouveau protocole de chimiothérapie, ces valeurs sont modifiées par la myélosuppression induite par le protocole réalisé. Les valeurs de globules rouges sont dans les valeurs usuelles le jour où est réalisée la radioimmunothérapie.

Figure 19 : Pourcentages des globules rouges par rapport aux valeurs de baseline en fonction du temps des chiens du groupe A



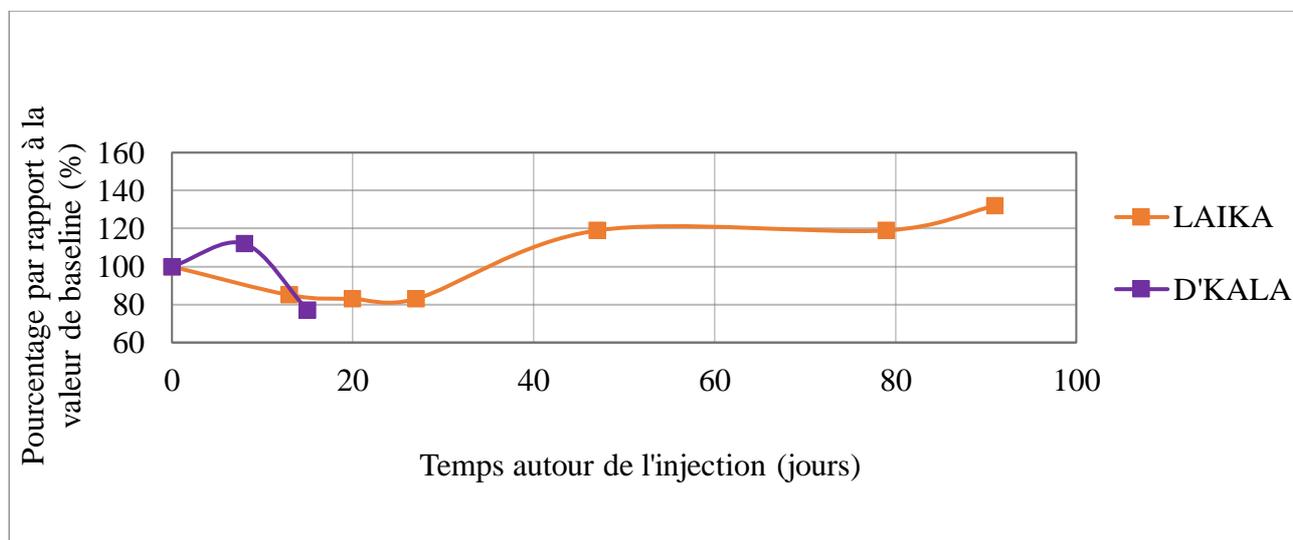
Concernant JAHYA, on remarque une diminution de la quantité de globules rouges suite à la radioimmunothérapie, avec un nadir se produisant 45 jours après la radioimmunothérapie ($6,4 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) mais restant dans les valeurs usuelles. Concernant l'hémoglobine et l'hématocrite, ils restent dans les valeurs usuelles, JAHYA ne présente donc pas d'anémie au cours de l'étude.

Concernant JUNE, toutes les valeurs observées après la RIT sont supérieures à la baseline. Les valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite sont au-dessus des limites basses. JUNE ne présente donc pas d'anémie au cours de l'étude.

Concernant TAYTH, nous n'avons que deux valeurs post-RIT nous ne pouvons donc parler de nadir. Les globules rouges et l'hémoglobine restent dans les valeurs usuelles. Seule la valeur d'hématocrite à 34 % de la deuxième semaine est inférieure aux valeurs usuelles. TAYTH ne présente donc pas d'anémie au cours de l'étude.

Concernant INDIA, toutes les valeurs observées après la RIT sont supérieures à la baseline. Les valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite sont au-dessus des limites basses. INDIA ne présente donc pas d'anémie au cours de l'étude.

Figure 20 : Pourcentages des globules rouges par rapport aux valeurs de baseline en fonction du temps des chiens du groupe B



Concernant D'KALA, on remarque une augmentation de la quantité de globules rouges suite à la radioimmunothérapie suivi d'une diminution. Le nadir ne peut être établi n'ayant que trois points sur la courbe mais en regardant les valeurs de globules rouges, celles-ci restent dans les valeurs usuelles. D'KALA ne présente également aucune anomalie au niveau de l'hémoglobine ou de l'hématocrite. D'KALA ne présente donc aucune anémie au cours de l'étude.

Concernant LAIKA, on remarque une diminution de la quantité de globules rouges suite à la radioimmunothérapie, avec un nadir se produisant 20-27 jours après la radioimmunothérapie ($4,9 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) avec un retour dans les normes 20 jours après ($7,0 \cdot 10^3/\mu\text{L}$). L'hématocrite évolue de la même façon que les globules rouges. Concernant l'hémoglobine, elle est dans les valeurs usuelles à 134 g/L au moment de la radioimmunothérapie, le nadir est à 20 jours à 114 g/L et revient dans les valeurs usuelles 7 jours après à 122 g/L. Il s'agit d'une anémie d'après nos valeurs usuelles du laboratoire d'Oniris mais pas d'après la classification de l'OMS. Les réticulocytes restent dans les normes, mais l'anémie est qualifiée d'hyporégénérative sauf à 20 jours post-RIT où elle est qualifiée de régénérative ($80 \cdot 10^3/\mu\text{L} > 60 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ (Ettinger, Feldman, et Côté 2017)).

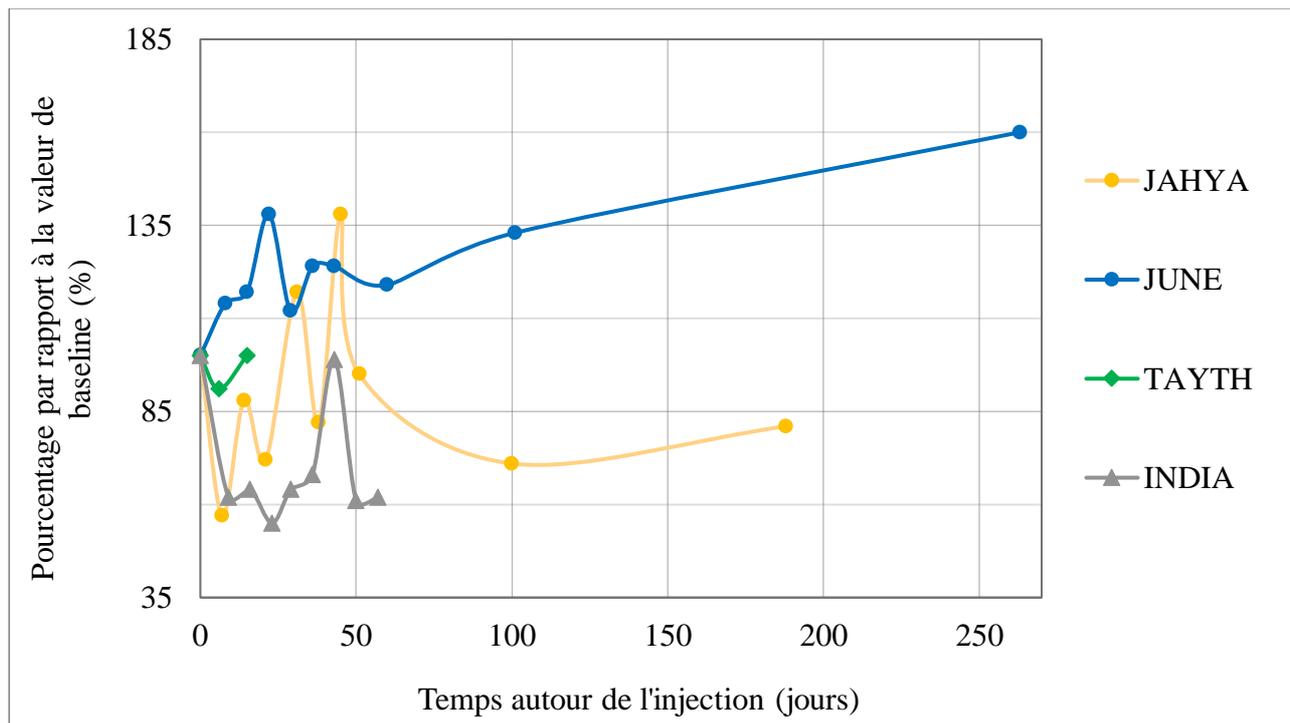
BILAN :

Aucune anémie induite par la RIT n'est décelée chez les chiens de l'étude au premier palier d'après la classification de l'OMS. Un seul chien du second palier, LAIKA, présente une légère anémie d'après les seules valeurs usuelles de notre laboratoire d'analyse.

3.1.2. Lignée cellulaire blanche

Un graphe est réalisé en étudiant l'évolution des granulocytes neutrophiles au cours du temps en séparant le groupe A du groupe B. Les valeurs en ordonnées sont exprimées en pourcentage par rapport à la baseline prise le jour de la RIT. Concernant l'échelle de temps, les graphiques commencent le jour de la réalisation de la radioimmunothérapie et s'arrêtent au moment de la sortie de l'animal de l'étude. A noter que la valeur de base en granulocytes neutrophiles de D'KALA est haute, probablement iatrogène du fait de la corticothérapie concomitante (« RCP du DERMIPRED® » s. d.).

Figure 21 : Pourcentages des granulocytes neutrophiles par rapport aux valeurs de baseline en fonction du temps du groupe A



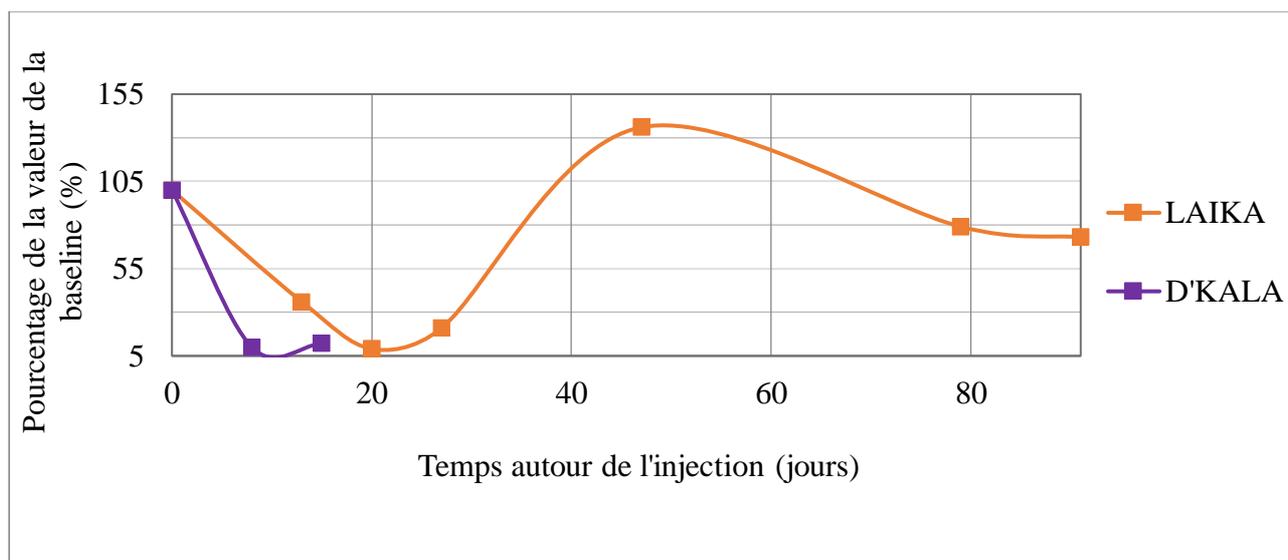
Concernant JAHYA, on remarque une diminution modérée de la quantité de granulocytes neutrophiles avec un nadir 7 jours post-RIT ($6,4 \cdot 10^3/\mu\text{L}$), soit dans les valeurs usuelles. JAHYA ne présente ainsi pas de neutropénie lors de l'étude. JAHYA ne présente pas non plus de leucopénie lors de l'étude.

Concernant JUNE, on remarque que toutes les valeurs post-RIT sont supérieures à la baseline. JUNE ne présente donc pas de neutropénie. JUNE ne présente pas non plus de leucopénie lors de l'étude.

Concernant TAYTH, on remarque une diminution légère de la quantité de granulocytes neutrophiles avec un nadir 7 jours post-RIT ($4,1 \cdot 10^3/\mu\text{L}$), soit dans les valeurs usuelles. TAYTH ne présente ainsi pas de neutropénie lors de l'étude. TAYTH ne présente pas non plus de leucopénie lors de l'étude.

Concernant INDIA, on remarque une diminution modérée de la quantité de granulocytes neutrophiles avec un nadir 23 jours post-RIT ($6 \cdot 10^3/\mu\text{L}$), encore dans les valeurs usuelles. INDIA ne présente ainsi pas de neutropénie lors de l'étude. INDIA ne présente pas non plus de leucopénie lors de l'étude.

Figure 22 : Pourcentages des granulocytes neutrophiles par rapport aux valeurs de baseline en fonction du temps des chiens du groupe B



Concernant D'KALA, on remarque une diminution des granulocytes neutrophiles suite à la radioimmunothérapie à partir de 8 jours post-RIT ($2,2 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) et persistante 15 jours après post-RIT. D'après la classification de l'OMS, la quantité de neutrophiles reste au-dessus de $2 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, la neutropénie n'est donc pas confirmée. Concernant les leucocytes, une leucocytose est présente le jour de la RIT suivie d'une leucopénie les deux contrôles suivants, étant de grade 1 à 8 jours post-RIT et de grade 2 à 15 jours post-RIT.

Concernant LAIKA, on remarque une diminution sévère de la quantité de granulocytes neutrophiles avec un nadir 20 jours post-RIT ($0,3 \cdot 10^3/\mu\text{L}$), soit gradée à 4 d'après la classification de l'OMS. Elle est revenue dans les normes 47 jours post-RIT et a donc duré 27 jours. Une diminution des granulocytes neutrophiles réapparaît à 79 jours post-RIT mais non considérée comme neutropénie d'après la classification de l'OMS. Concernant les leucocytes, un nadir apparaît également à 20 jours post-RIT avec une leucopénie également gradée à 4 d'après la classification de l'OMS. Comme pour les neutrophiles, le taux de globules blancs revient dans les normes à 47 jours post-RIT. Une leucopénie réapparaît également à 79 jours post-RIT de grade 1 d'après la classification de l'OMS.

BILAN :

Aucune neutropénie ou leucopénie induites par la RIT n'a été décelée dans le groupe A. Dans le groupe B, une leucopénie (maximum de grade 2 pour D'KALA et de grade 4 pour LAIKA) ainsi qu'une neutropénie (de grade 4 pour LAIKA) ont été mis en évidence. La neutropénie et la leucopénie ont été évaluée à 27 jours chez LAIKA.

Figure 23 : Résumé de la toxicité au niveau des leucocytes obtenue dans les deux groupes de l'étude

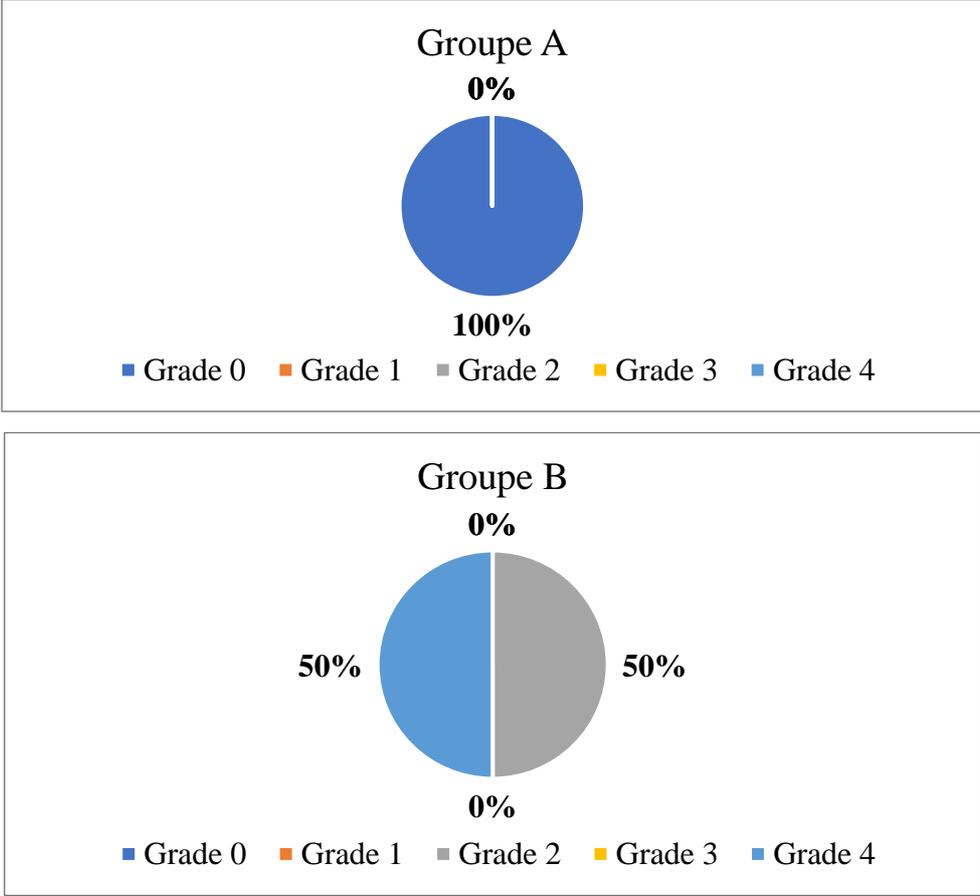
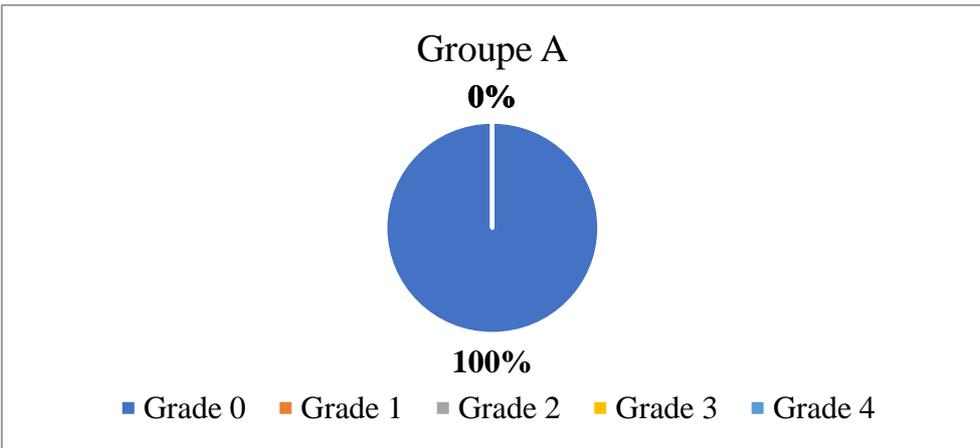
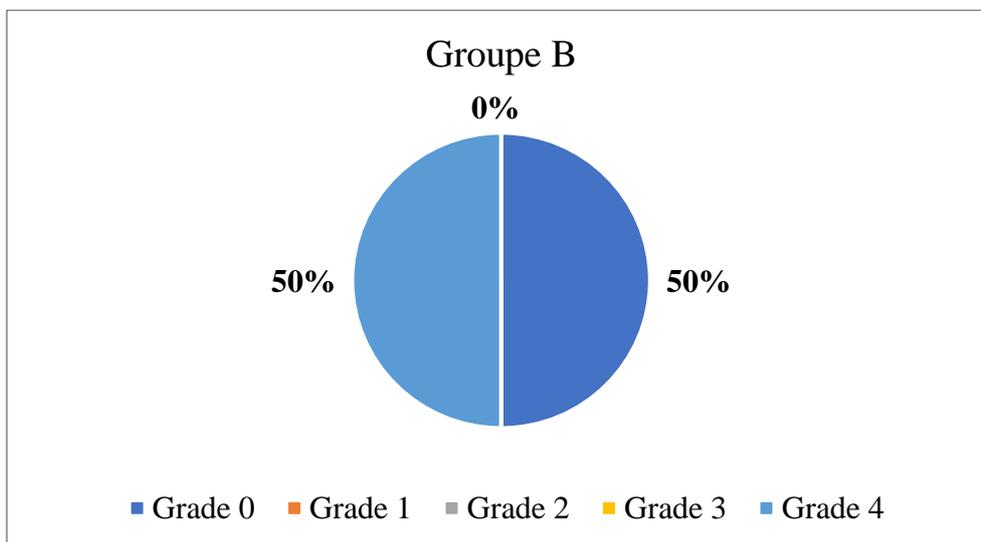


Figure 24 : Résumé de la toxicité au niveau des granulocytes neutrophiles obtenue dans les deux groupes de l'étude

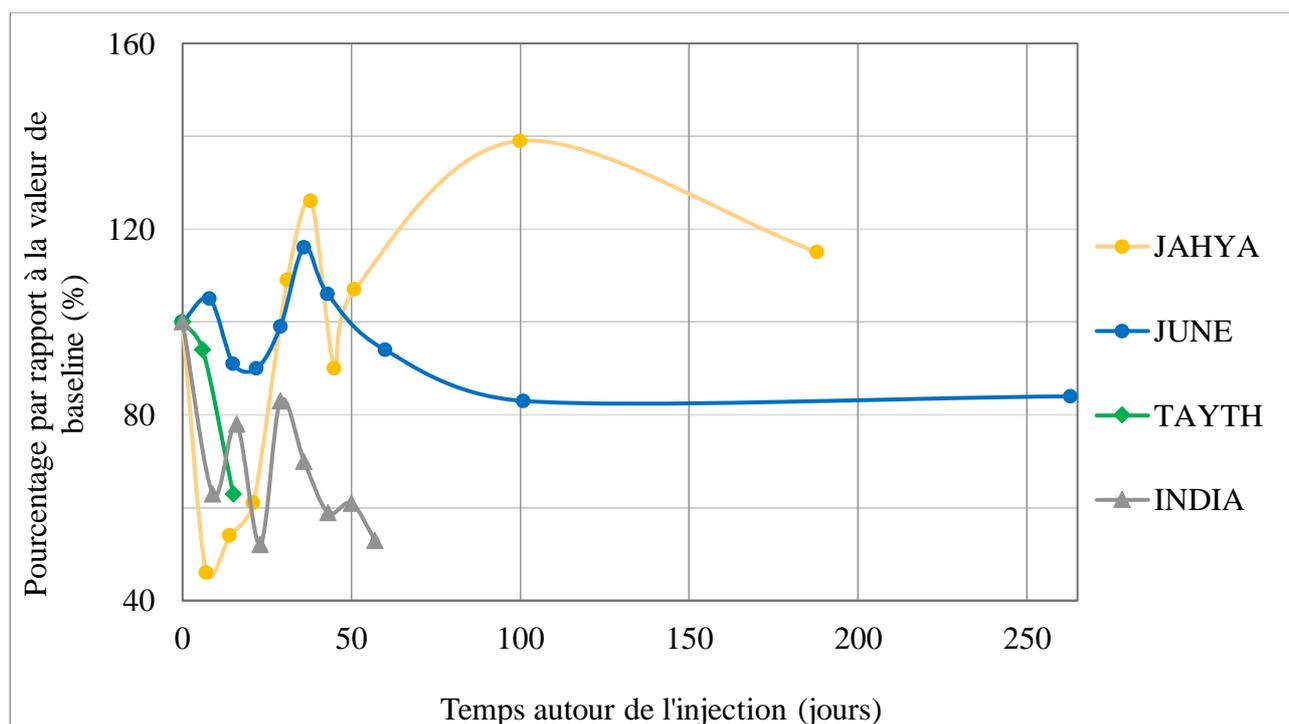




3.1.3. Plaquettes

Un graphe est réalisé en étudiant l'évolution des plaquettes au cours du temps en séparant le groupe A du groupe B. Les valeurs en ordonnées sont exprimées en pourcentage par rapport à la baseline (prise le jour de la RIT. Concernant l'échelle de temps, les graphiques commencent le jour de la réalisation de la radioimmunothérapie et s'arrêtent au moment de la sortie de l'animal de l'étude. Les valeurs de plaquettes sont dans les valeurs usuelles pour tous les animaux le jour où est réalisée la radioimmunothérapie sauf pour INDIA en thrombocytose très légère le jour de la RIT.

Figure 25 : Pourcentages des plaquettes par rapport aux valeurs de baseline en fonction du temps des chiens du groupe A



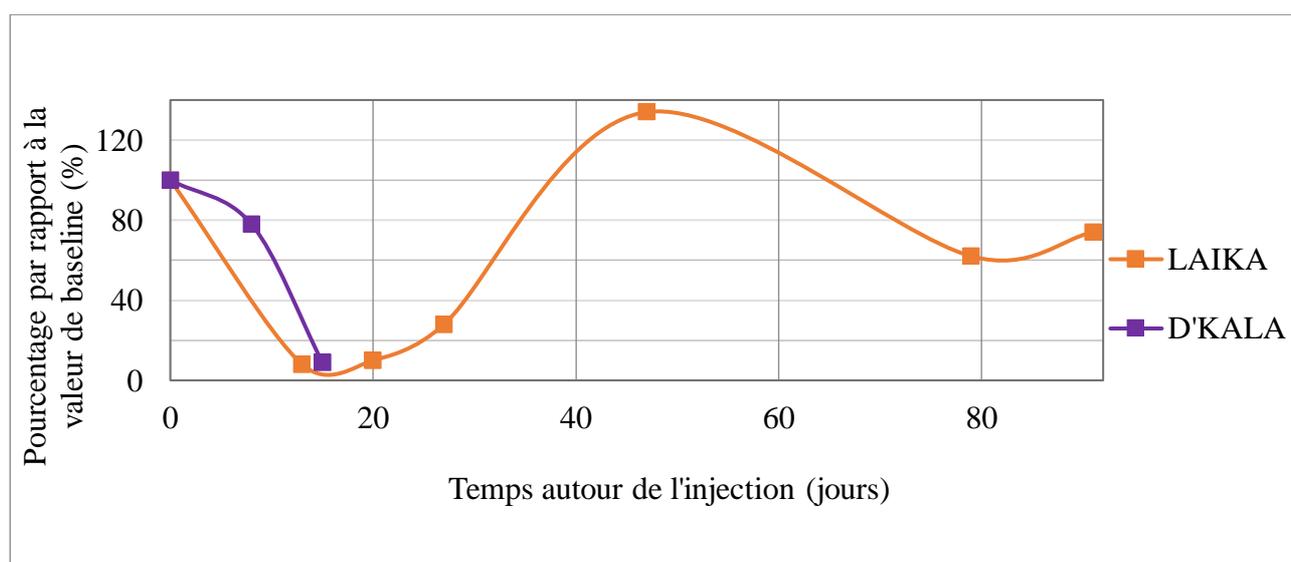
Concernant JAHYA, on remarque une diminution des plaquettes modérée avec un nadir 7 jours post-RIT ($110.10^3/\mu\text{L}$), classée comme thrombopénie de grade 1 selon la classification de l’OMS. Les valeurs sont revenues dans les normes 24 jours après.

Concernant JUNE, on remarque que le nadir est entre 15 et 22 jours post-RIT. Les valeurs au-delà de 100 jours post-RIT semblent inférieures à la baseline mais dans les normes. JUNE ne présente donc pas de thrombopénie lors de l’étude.

Concernant TAYTH, les valeurs de plaquettes restent dans les normes lors de l’étude, il ne présente donc pas de thrombopénie.

Concernant INDIA, on remarque un nadir 23 jours post-RIT ($264.10^3/\mu\text{L}$), soit dans les valeurs usuelles. INDIA ne présente ainsi pas de thrombopénie lors de l’étude.

Figure 26 : Pourcentages des plaquettes par rapport aux valeurs de baseline en fonction du temps des chiens du groupe B



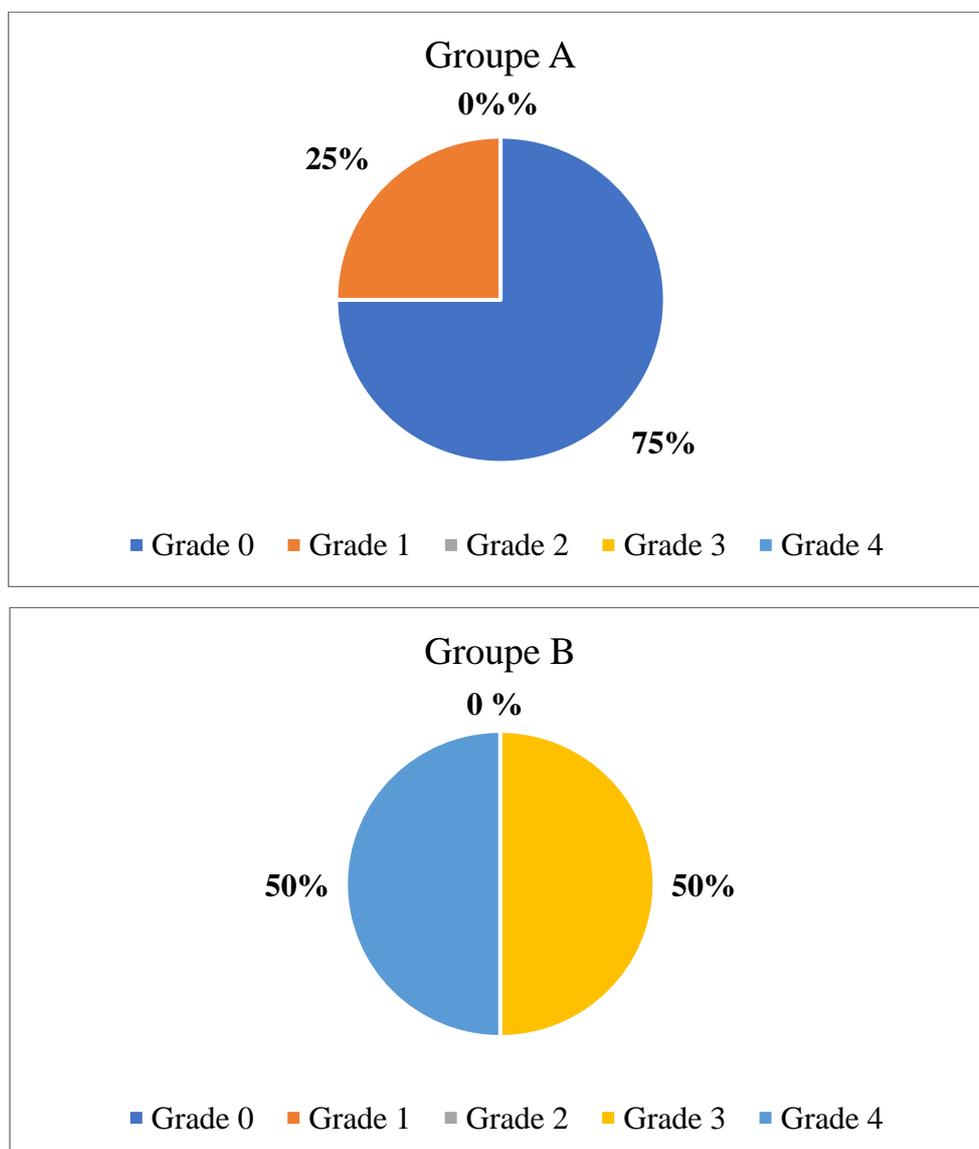
Concernant D’KALA, on remarque une thrombopénie sévère 15 jours post-RIT ($39.10^3/\mu\text{L}$), de grade 3 selon la classification de l’OMS.

Concernant LAIKA, on remarque une thrombopénie sévère avec un nadir 13 jours post-RIT ($16.10^3/\mu\text{L}$) de grade 4 d’après la classification de l’OMS revenue à un grade 0 selon la classification de l’OMS 47 jours post-radioimmunothérapie ($271.10^3/\mu\text{L}$) ayant donc duré 34 jours. On remarque une nouvelle diminution des plaquettes à partir de 79 jours post-RIT de grade 1 selon la classification de l’OMS.

BILAN :

Une thrombopénie légère induite par la RIT a été mise en évidence dans le groupe A chez un chien. Des thrombopénies sévères ont été mises en évidence chez les deux chiens du groupe B.

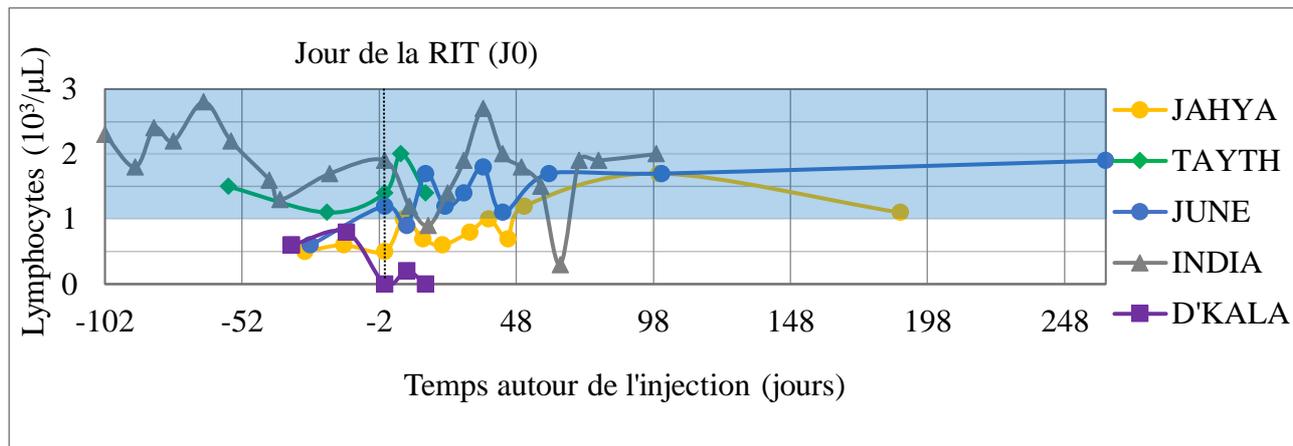
Figure 27 : Résumé de la toxicité au niveau des plaquettes obtenue dans les deux groupes de l'étude



3.1.4. Lymphocytes

Concernant les autres lignées cellulaires, les lymphocytes semblaient être affectés par la RIT. La qualification de lymphopénie se fait selon les valeurs de l'automate d'Oniris, car il n'existe pas de grade de lymphopénie selon l'OMS ou selon les critères établis par le VCOG. LAIKA a été représentée sur un graphique différent des autres chiens, son étude s'étant faite sur une échelle de temps plus importante.

Figure 28 : Suivi des lymphocytes des autres chiens de l'étude avant, pendant et après l'étude



Rectangle bleu : valeurs usuelles de lymphocytes du laboratoire d'Oniris

Concernant JAHYA, on remarque une lymphopénie modérée post-RIT qu'elle présentait déjà avant l'étude et le jour de la RIT. Les valeurs des lymphocytes se normalisent au cours de l'étude environ 50 jours post-RIT.

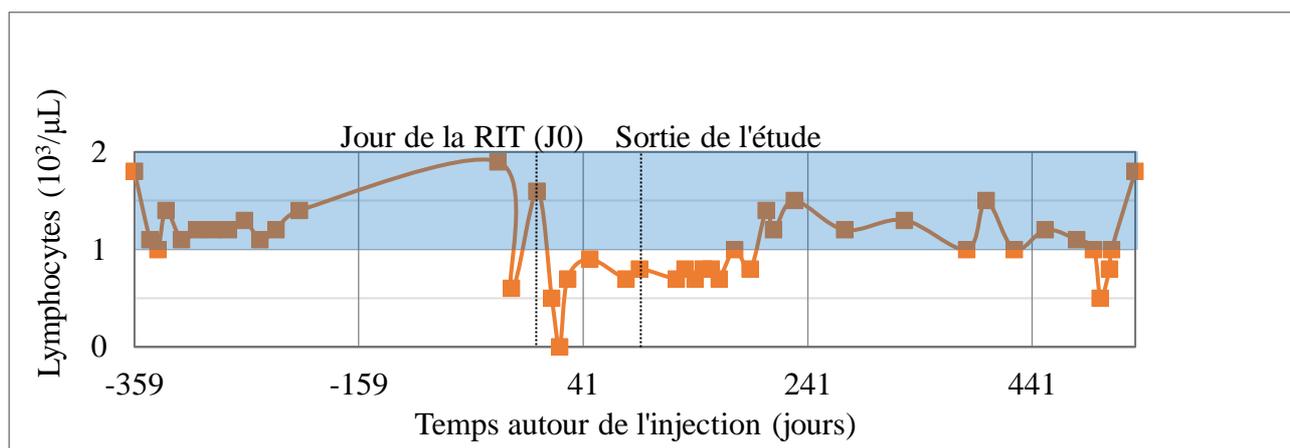
Concernant JUNE, on note une légère lymphopénie avec un nadir à 8 jours post-RIT ($0,9 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) résolue au contrôle la semaine suivante.

Concernant TAYTH, aucune lymphopénie n'a été mise en évidence avant ou après la RIT.

Concernant INDIA, on note une légère lymphopénie avec un nadir à 16 jours post-RIT ($0,9 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) résolue au contrôle la semaine suivante.

Concernant D'KALA, on remarque une lymphopénie sévère post-RIT (entre 0 et $0,2 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) qu'elle présentait déjà avant l'injection du radiopharmaceutique.

Figure 29 : Suivi des lymphocytes de LAIKA avant, pendant et après l'étude



Rectangle bleu : valeurs usuelles de lymphocytes du laboratoire d'Oniris

Concernant LAIKA, une lymphopénie modérée à sévère est mise en évidence après la RIT au cours de l'étude, avec un nadir à 20 jours post-RIT ($0,0.10^3/\mu\text{L}$) non résolue à sa sortie de l'étude.

BILAN :

Une lymphopénie a été observée chez trois des quatre chiens du groupe A, légère et induite chez ceux ne présentant pas de lymphopénie au moment de la RIT. La lymphopénie est modérée chez JAHYA présentant une lymphopénie le jour de la RIT.

Des lymphopénies modérées à sévères ont été mises en évidence dans le groupe B, induite par la RIT chez LAIKA et présente au moment de la RIT pour D'KALA.

BILAN DE LA TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE :

Aucune anémie n'est induite par la RIT chez les 6 chiens de l'étude. On note une toxicité sévère sur la lignée blanche du groupe B. Tandis que seule une légère thrombopénie chez un chien du groupe A, une toxicité sévère est observée sur les plaquettes du groupe B. Une lymphopénie légère induite par la RIT est constatée chez 2 chiens du groupe A, ainsi qu'une lymphopénie modérée à sévère induite par la RIT chez un chien du groupe B.

Des précautions ont été mises en place en cas de toxicité hématologique sévère comme ça a pu être le cas pour LAIKA. Concernant la thrombopénie, le propriétaire a été informé de réaliser des promenades en laisse courte, et les urgences et le propriétaire ont été prévenus de la potentielle nécessité de réaliser une transfusion en urgence si LAIKA devenait clinique de sa thrombopénie. Concernant la neutropénie et la leucopénie, une antibiothérapie large spectre est mise en place de façon préventive.

3.2. Discussion concernant la toxicité hématologique

Une toxicité hématologique est mise en évidence comme lors des traitements de radioimmunothérapie en médecine humaine.

Un des objectifs de l'étude étant de déterminer la DMT, cette interrogation reste en suspens à l'heure actuelle. La thrombopénie de grade 4 détectée chez LAIKA, qui a reçu une dose de 277,5 MBq/m² constitue une DLT. Toutefois, aucun autre chien n'a eu de DLT à ce palier et l'étude, terminée lors de l'écriture de cette thèse n'a pas été complétée avec 6 chiens, il nous est donc impossible de définir en toute rigueur une DMT, même si les résultats obtenus seraient en faveur d'une DMT à 185 MBq/m².

Les thrombopénies, leucopénies et les neutropénies sont plus fréquemment rencontrées que les anémies en médecine humaine comme vétérinaire (Tableau XX). Le fait que les anémies soient moins fréquemment rencontrées pourrait être liée à la durée de vie des hématies plus longue chez le chien comme chez l'Homme, masquant ainsi la myélosuppression potentiellement transitoire provoquée par le traitement. En effet, la durée de vie des hématies chez le chien comme chez l'Homme est environ de 120 jours (Bellier et Cordonnier 2010) contre quelques jours (5 à 9 jours chez le chien) (Ettinger, Feldman, et Côté 2017) et quelques heures à quelques jours pour les granulocytes neutrophiles (Sarode 2021). La myélosuppression engendrée par le traitement n'est donc potentiellement pas visible au niveau de la lignée des globules rouges si elle est de faible durée, étant compensée par une régénération en 3 à 5 jours chez le chien (Ettinger, Feldman, et Côté 2017).

Les cytopénies (thrombopénie, leucopénie et neutropénie) semblent plus fréquemment rencontrées lorsque la dose de radiopharmaceutique injectée est plus élevée. En effet, aucune cytopénie n'a été mise en évidence dans le groupe A, alors que thrombopénie et leucopénie ont été détectées dans le groupe B. Une tendance similaire est observable chez l'Homme avec apparition de davantage de cytopénies pour les patients ayant reçu une dose de 15 MBq/kg comparé aux patients ayant reçu une dose de 11 MBq/kg (Tableau XX) (T. E. Witzig et al. 2016).

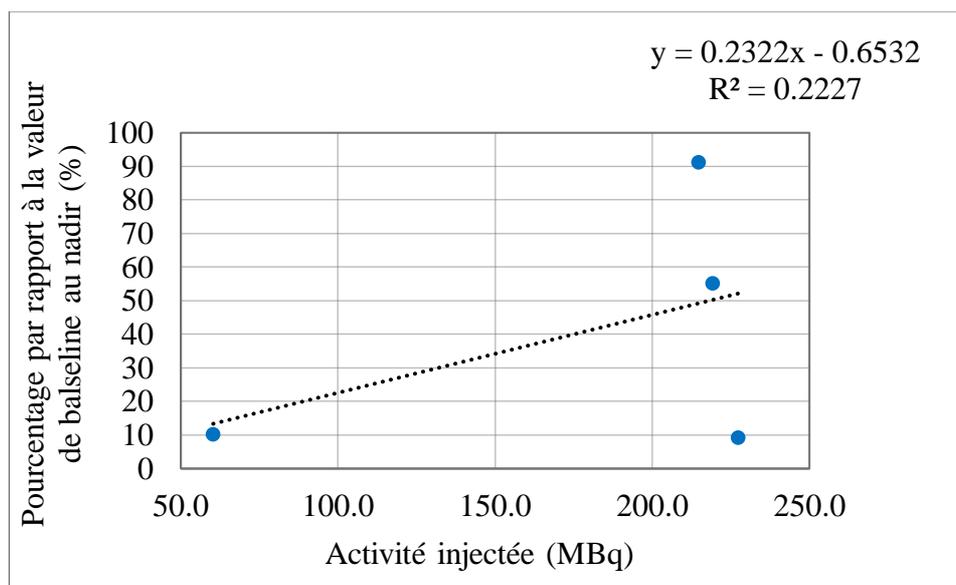
Les valeurs au nadir semblent atteintes plus vite chez le chien comparé aux résultats publiés dans les essais cliniques en médecine humaine, que ce soit pour la radioimmunothérapie ciblant le CD22 ou le CD20. Les valeurs au nadir chez le chien sont atteintes environ deux semaines post-RIT pour la thrombopénie et elles sont atteintes entre une semaine et 20 jours post-RIT pour la neutropénie dans le groupe B. La valeur au nadir de la leucopénie est atteinte 20 jours post-RIT pour LAIKA. Même si les résultats obtenus ne sont pas significatifs du fait de la présence uniquement de deux

chiens dans le groupe B, ils semblent indiquer cette tendance à l'apparition de nadir plus rapidement que chez l'Homme. En effet, dans l'essai clinique portant sur la radioimmunothérapie ciblant le CD22 chez l'Homme, le nadir hématologique était globalement atteint entre 4 et 7 semaines (Sharkey et al. 2003). Lors d'utilisation de ZEVALIN® dans certaines études, le nadir était atteint à une médiane de 35 jours pour les plaquettes et entre 38 et 40 jours pour les leucocytes selon le sous-type de lymphome (Hohloch et al. 2011). Le fait que le nadir soit atteint plus vite pourrait être dû à différentes hypothèses, si les cellules sanguines ont une durée de vie plus courtes chez le chien par rapport à l'Homme ou si les seuils de toxicité sont atteints plus rapidement chez le chien. Concernant la première hypothèse, comme nous avons pu le voir, les durées de vie des cellules sanguines sont comparables entre les deux espèces. Les calculs réalisés par le Dr Chouin, indiquent une dose absorbée à la MOH de 1 Gy chez LAIKA et de 1,4 Gy chez D'KALA, pour un seuil de toxicité compris entre 2 et 5 Gy chez l'Homme (Wahl et al. 2021). La dose absorbée à la MOH chez ces chiens est donc inférieure à la limite toxique observée chez l'Homme, mais aucun seuil de toxicité n'est actuellement établi chez le chien, et il ne peut être exclu qu'il soit plus bas que chez l'Homme.

De plus, LAIKA semble récupérer plus vite du nadir par rapport aux résultats observés chez l'Homme. Concernant D'KALA, elle a été exclue à deux semaines post-RIT, aucune donnée ne permet donc de savoir si les cytopénies observées se seraient aggravées ou se seraient résolues avec le temps. Les résultats n'étant obtenus que pour LAIKA, ils ne sont donc pas significatifs et d'autres études supplémentaires seraient utiles pour confirmer cette tendance de récupération plus rapide chez le chien. La neutropénie et la leucopénie sont revenues à un stade 0 selon la classification de l'OMS 47 jours post-RIT et ont donc duré 20 jours. La thrombopénie est revenue à un stade 0 selon la classification de l'OMS 47 jours post-RIT et a donc duré 30 jours. Dans l'essai clinique portant sur la radioimmunothérapie ciblant le CD22 chez l'Homme, les cytopénies sont revenues à un faible grade (maximum de 1) 5 semaines après le nadir (Sharkey et al. 2003). Une tendance similaire a été observée lors d'études sur le ZEVALIN® avec une médiane de récupération de 97 à 99 jours selon les sous-types de lymphome (Hohloch et al. 2011).

Nous pouvons nous demander si la toxicité observée est corrélée à l'activité injectée. Un modèle de régression linéaire est utilisé pour vérifier s'il y a corrélation entre ces grandeurs. Les courbes ont été réalisées pour les globules blancs et les plaquettes en fonction de l'activité injectée. Nous ne l'avons pas fait pour les globules rouges n'ayant des valeurs de nadir que pour LAIKA et JAHYA.

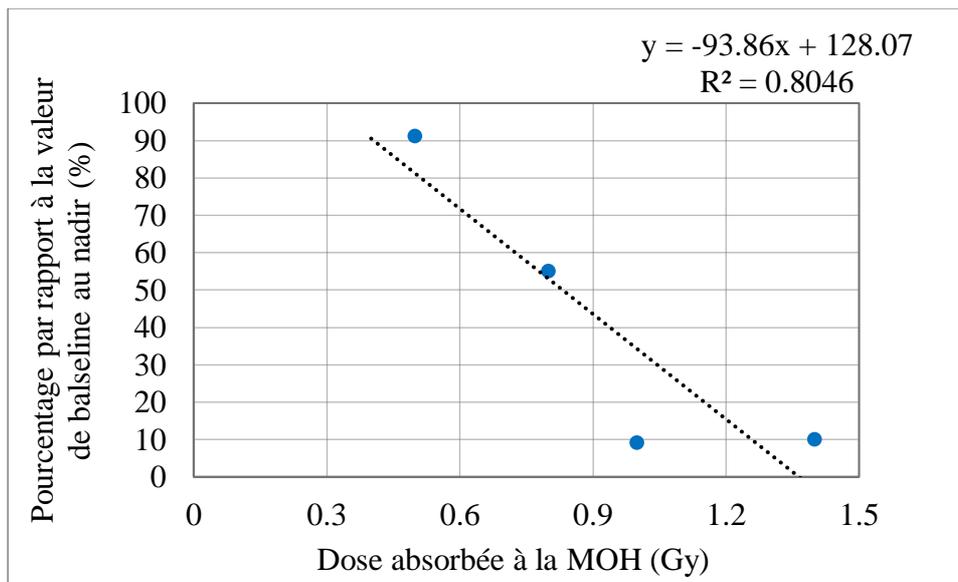
Figure 30 : Pourcentage par rapport à la valeur de baseline au nadir pour les granulocytes neutrophiles en fonction de l'activité injectée aux chiens de l'étude



Nous pouvons remarquer que la corrélation entre les deux n'est pas bonne avec un point éloigné des autres, il s'agit de D'KALA. La corrélation n'est pas vérifiée avec les plaquettes en fonction de l'activité injectée non plus. De la même façon, il n'y a pas de corrélation entre la baseline au nadir en fonction de l'activité injectée par unité de surface pour les plaquettes.

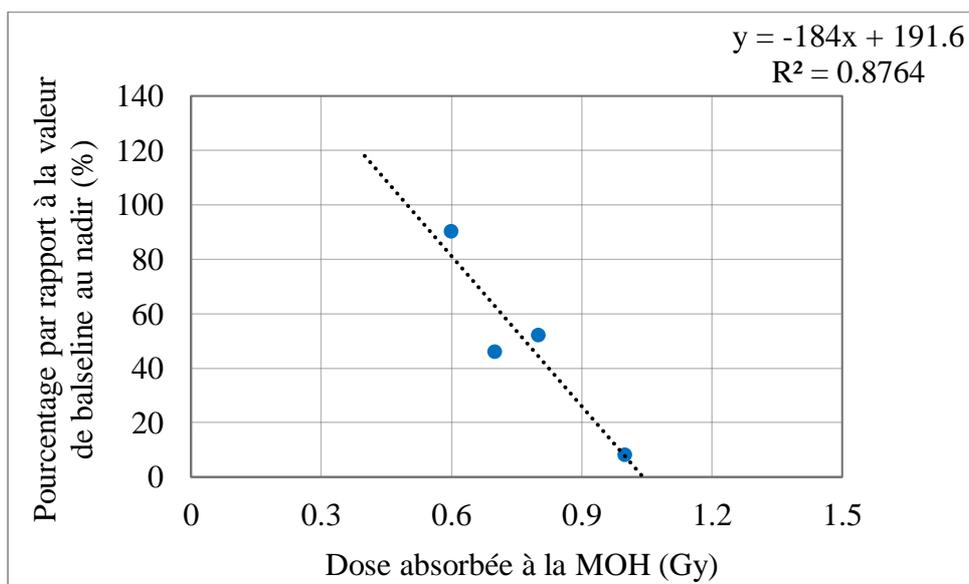
Nous pouvons nous demander ainsi si les effets observés ne seraient pas liés à la dose de radiopharmaceutique absorbée par la moelle osseuse hématopoïétique (MOH). L'hypothèse serait que plus l'absorption à la moelle osseuse est importante, plus la myélosuppression est importante. Pour étudier cela, un graphique est réalisé avec en ordonnée le pourcentage de la valeur de baseline au nadir de chaque chien pour les globules blancs et plaquettes et en ordonnée la dose absorbée à la MOH fournie par le Dr Chouin. Nous ne l'avons pas fait pour les globules rouges n'ayant des valeurs de nadir que pour LAIKA et JAHYA. Un modèle de régression linéaire est utilisé pour vérifier s'il y a corrélation entre ces grandeurs.

Figure 31 : Pourcentage par rapport à la valeur de baseline au nadir pour les granulocytes neutrophiles en fonction de la dose absorbée à la MOH des chiens de l'étude



Une analyse de variance avec le module Analysis ToolPack de Microsoft® Office Excel de ces données a permis de montrer que la variance des résidus est bien inférieure à la variance du modèle, mais avec une p-value supérieure à 0,05 (p-value = 0,17). Nous ne pouvons donc pas conclure à une corrélation entre ces deux grandeurs.

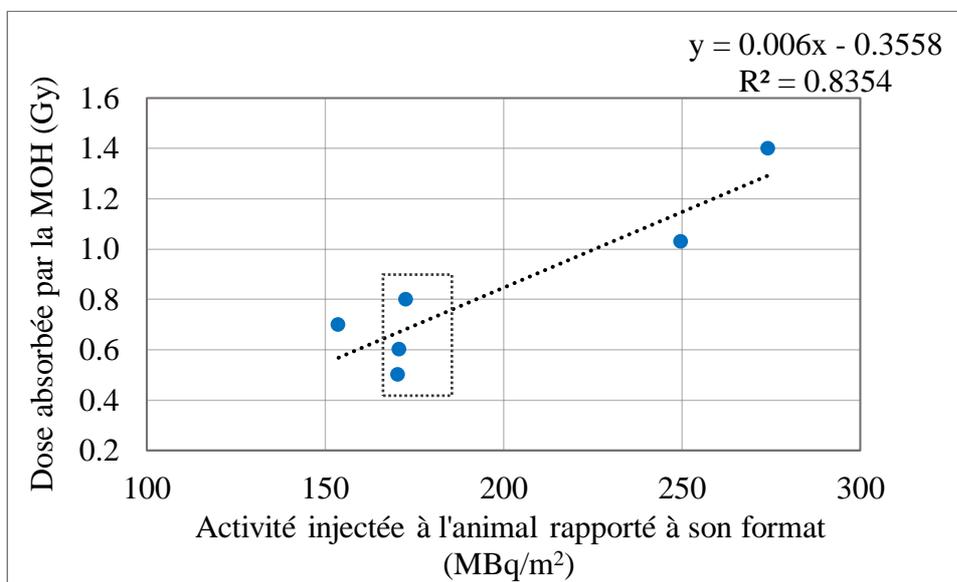
Figure 32 : Pourcentage de la baseline au nadir pour les plaquettes en fonction de la dose absorbée à la MOH des chiens



Une analyse de variance avec le module Analysis ToolPack de Microsoft® Office Excel de ces données a permis de montrer que la variance des résidus est bien inférieure à la variance du modèle avec une p-value inférieure à 0,05 (p-value = 0,03). Ce modèle fonctionne donc et nous

pouvons conclure à une corrélation entre ces deux grandeurs. Plus la dose absorbée à la MOH est élevée, plus le pourcentage par rapport à la valeur de baseline au nadir sera faible selon cette relation linéaire.

Figure 33 : Dose absorbée par la moelle osseuse en fonction de l'activité injectée rapportée au format pour chacun des chiens de l'étude



Une analyse de variance sur ce graphique a permis de montrer que la variance des résidus est bien inférieure à la variance du modèle. La p-value est de 0,01. Une fois affranchi du biais du format de l'animal, nous remarquons donc que globalement plus l'activité injectée est importante, plus la dose absorbée par la moelle osseuse est élevée (groupe B par rapport au groupe A). Trois points sont intéressants sur ce graphique (encadré sur le graphe) car ils montrent que pour une même activité injectée quasiment, la dose absorbée à la moelle osseuse est assez différente, variant presque d'un facteur 2. Ainsi on peut supposer que des variations individuelles d'absorption existent. Néanmoins, aucun lien ne peut être établi dans cette étude entre l'envahissement médullaire et la dose absorbée par la MOH. En effet, TAYTH étant le seul chien pour lequel nous sommes sûr de son stade clinique V selon la classification de l'OMS, avec un envahissement médullaire inférieur à 5 % correspond au point le plus bas dans l'encadré sur le graphique ci-dessus (Figure 33).

Les résultats cohérents obtenus chez le chien soulignent pourtant l'importance de calculer la dose absorbée à la MOH d'après les imageries dosimétriques préalables pour prédire la toxicité et donc probablement moduler la dose thérapeutique de chaque patient, ce qui n'est pas réalisé actuellement.

La comparaison des données obtenues par l'équipe d'Oniris concernant la lymphopénie ne peut être effectuée avec d'autres études sur la radioimmunothérapie chez l'Homme, car ces dernières ne présentent pas de données sur cet aspect.

BILAN :

Les résultats obtenus concernant la toxicité hématologique sont semblables à ceux décrits en médecine humaine même si la durée d'apparition du nadir et de retour à la normale sont plus rapides chez le chien. Chez l'Homme comme chez le chien, les cytopénies de grade 3 ou 4 sont transitoires.

Plus la dose de radiopharmaceutique administrée est importante, plus des effets secondaires sont observés, probablement du fait d'une absorption à la MOH plus importante. Cependant lors de l'essai clinique, aucune DMT n'a pu être mise en évidence même si la tendance indiquerait le palier de 185 MBq/m² comme DMT mais des études supplémentaires seraient nécessaires avec plus de chiens pour l'affirmer.

4. Étude de la toxicité non hématologique

Nous allons maintenant nous concentrer dans cette partie sur les résultats concernant la toxicité non hématologique. Ce point ne sera pas développé dans la suite des résultats, mais nous avons pu remarquer qu'au cours de l'anesthésie le jour de l'immuno-SPECT comme de la RIT, aucune anomalie n'a été décelée concernant la fréquence cardiaque, respiratoire, la température et la pression artérielle des patients au cours de l'étude. Il n'y a donc pas eu de toxicité liée à l'injection d'anticorps murins.

4.1. Résultats concernant la toxicité non hématologique

Tableau XXXI : Résumé des effets secondaires imputables aux traitements antérieurs et à la RIT

Animal	Effets secondaires imputables aux traitements antérieurs à la RIT	Effets secondaires imputables à la RIT
JAHYA	Diarrhées de grade 1 Vomissements Diarrhée avec méléna de grade 3	Cystite de grade 2
JUNE	Aucun	Cystite de grade 2 Diarrhée de grade 1 Vomissements Anorexie de grade 1
TAYTH	Cystite hémorragique Ulcères gastro-intestinaux de grade 2 Anorexie de grade 1 Cardiomyopathie dilatée Amaigrissement	Aucune anomalie
INDIA	Polyuro-polydipsie (PUPD) Polyphagie Prise de poids	Diarrhée hémorragique de grade 3
LAIKA	Aucun effet secondaire	Selles un peu molles de grade 1 Glycosurie sans anomalie clinique Infection urinaire
D’KALA	Nausées et vomissements	Aucun

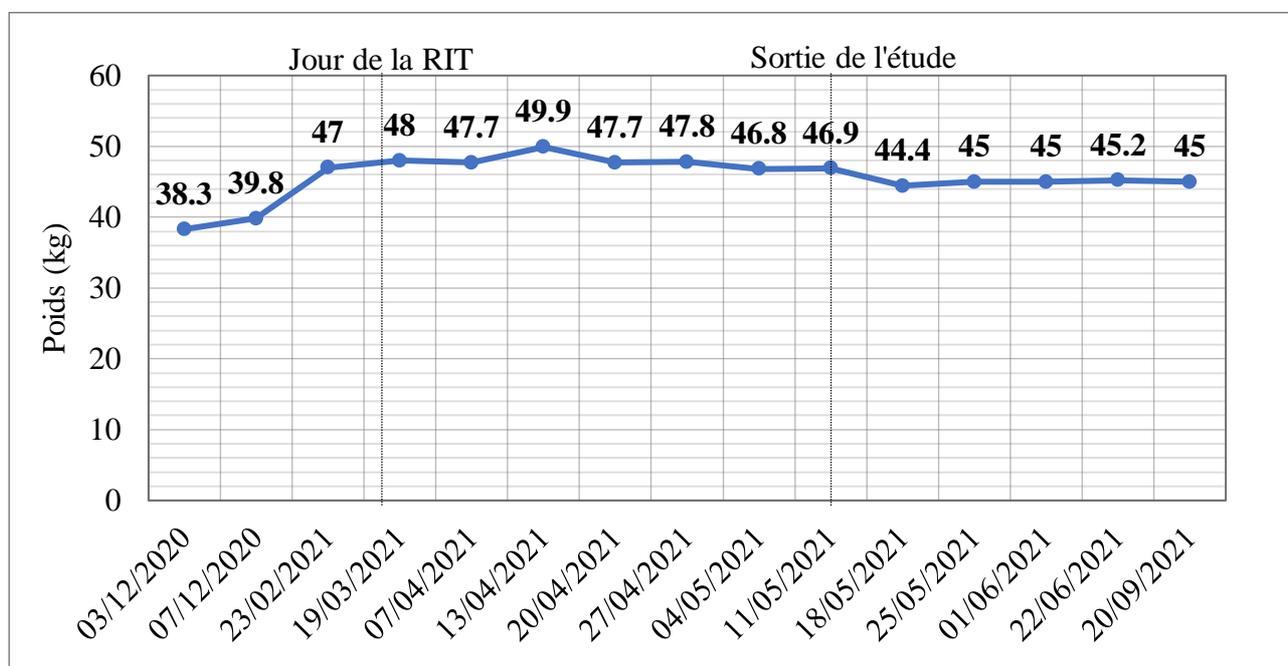
Grade : défini selon les critères du VCOG (LeBlanc et al. 2021)

Au cours de l'étude, nous pouvons remarquer que JAHYA et JUNE présentent une cystite de grade 2 d'après la classification VCOG en Annexe 1. JUNE présente de plus une légère hyperthermie à 39,5 °C lors de son hospitalisation. Un traitement antibiotique à large spectre avec de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique et un antispasmodique est mis en place. Ces signes cliniques sont transitoires et se résolvent sous traitement, ils ne sont plus présents au contrôle une semaine post-RIT. Une infection urinaire est découverte à deux mois post-RIT chez LAIKA répondant à nouveau à un traitement symptomatique. JAHYA a présenté une infection urinaire également un mois post-

RIT résolue sous traitement symptomatique en une semaine. LAIKA a également eu une infection urinaire à *E. coli* lors de l'étude, plus d'un mois après la RIT, résolue sous traitement antibiotique également.

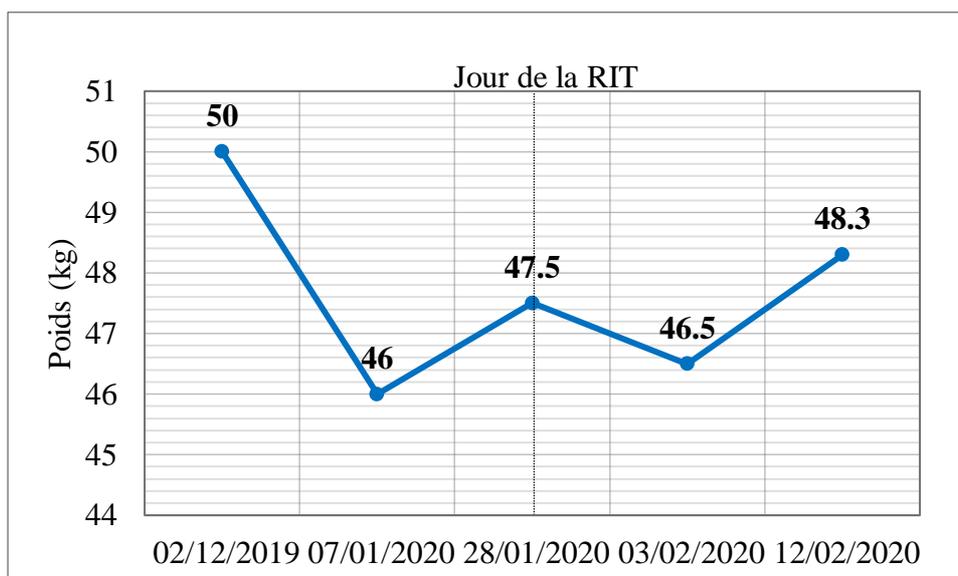
Des troubles digestifs ont également été mis en évidence après la radioimmunothérapie avec une diarrhée de grade 1 chez JUNE et LAIKA ainsi qu'une diarrhée hémorragique de grade 3 pour INDIA. Des vomissements ont été mis en évidence chez JUNE. Les troubles digestifs se sont résolus sous traitement antibiotique pour la diarrhée hémorragique d'INDIA, un pansement digestif avec de la smectite pour les chiens présentant de la diarrhée et du maropitant pour les vomissements (voir les Annexes 4, 6 et 7 pour le détail des traitements).

Figure 34: Évolution du poids avant, pendant et après l'étude d'INDIA



Au moment de son inclusion, le 3 décembre 2020, INDIA a une note d'état corporel évaluée à 4/9. Le 18 janvier 2021, sa note d'état corporel est évaluée à 6/9. Son poids idéal est environ de 40-42 kg. INDIA a donc été en surpoids, un peu avant, pendant et après l'étude, reflétant potentiellement un effet secondaire de la corticothérapie mise en place.

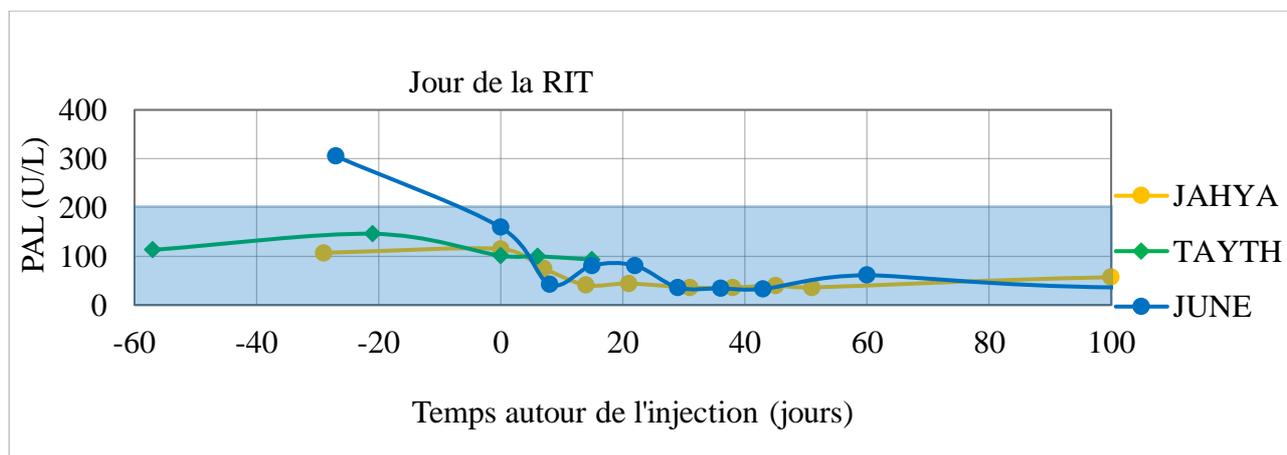
Figure 35 : Évolution du poids avant et pendant l'étude de TAYTH



Nous avons choisi de ne présenter le suivi des courbes de poids que pour INDIA et TAYTH, étant les deux seuls chiens ayant présenté des modifications pondérales importantes lors des différents traitements entrepris.

Nous allons maintenant étudier la variation de l'activité des PAL chez les chiens de l'étude. Les animaux ont été placés sur différents graphiques pour des raisons de lisibilité.

Figure 36 : Suivi des PAL avant, pendant et après l'étude de JAHYA, TAYTH et JUNE

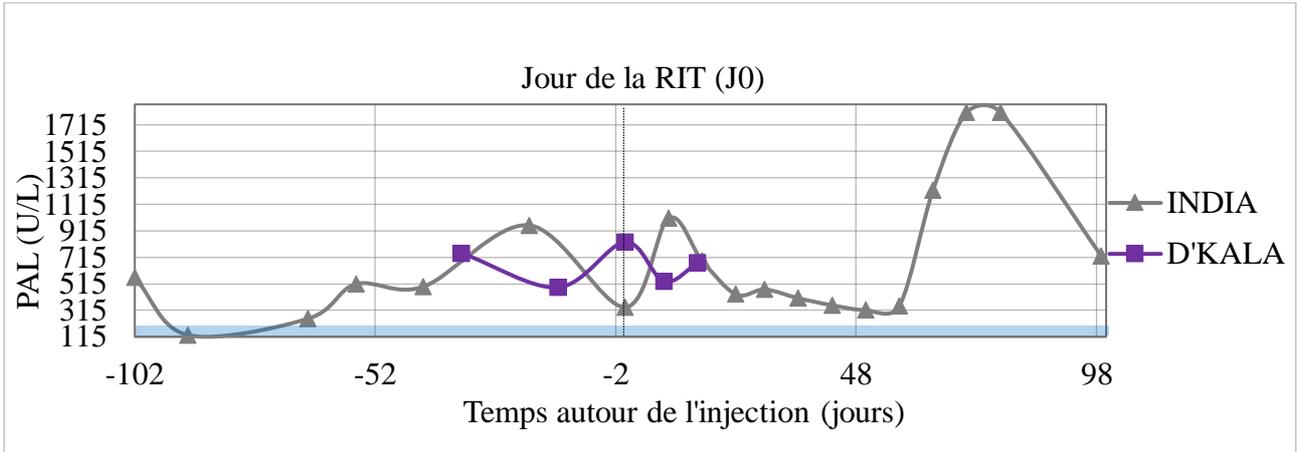


Encadré bleu : valeurs usuelles des PAL (0-200 U/L)

Concernant JAHYA et TAYTH aucune anomalie des PAL n'est mise en évidence au cours de l'étude.

Concernant JUNE, une augmentation des PAL gradée à 1 a été mise en évidence avant la RIT.

Figure 37 : Suivi des PAL avant, pendant et après l'étude d'INDIA et de D'KALA

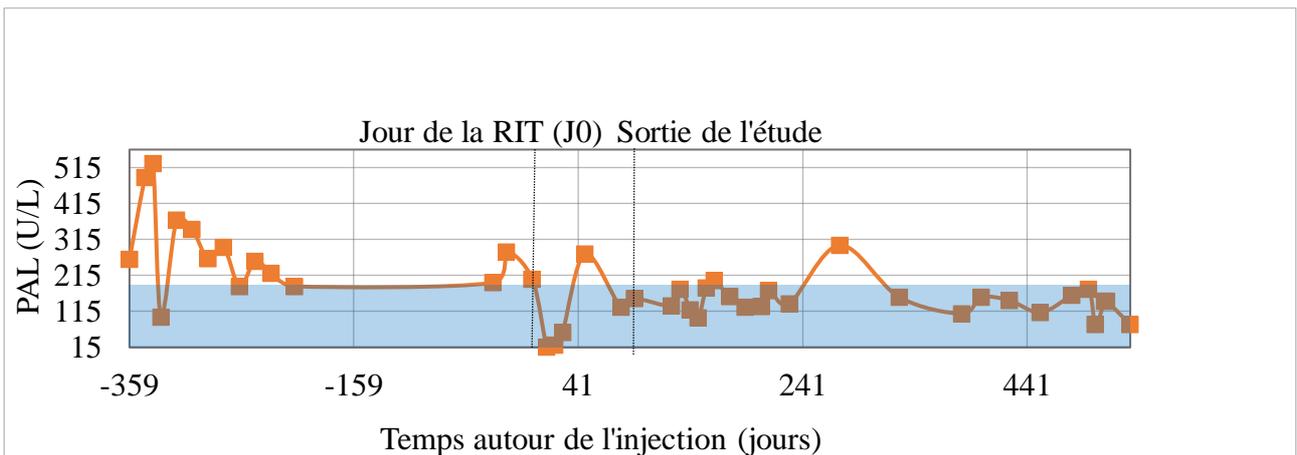


Encadré bleu : valeurs usuelles des PAL (0-200 U/L)

Concernant INDIA, une augmentation modérée des PAL gradée entre 1 et 2 a été mise en évidence avant la RIT. Après la RIT, une augmentation des PAL de grade 1 minimum a été mise en évidence, avec une valeur gradée à 3 une semaine post-RIT et une valeur grade à 2 deux semaines post-RIT.

Concernant D'KALA, une augmentation modérée des PAL gradée entre 1 et 2 a été mise en évidence avant la RIT. Après la RIT, une augmentation des PAL de grade 2 a été mise en évidence.

Figure 38: Suivi des PAL avant, pendant et après l'étude de LAIKA



Encadré bleu : valeurs usuelles des PAL (0-200 U/L)

Concernant LAIKA, une augmentation modérée des PAL gradée entre 1 et 2 a été mise en évidence avant la RIT. Une seule augmentation des PAL a été mise en évidence 10 semaines post-RIT.

Une hypoprotéïnémie, non présente avant la RIT, a été mise en évidence chez JUNE entre le deuxième et le neuvième mois post-RIT. Une hypoprotéïnémie, déjà présente avant la RIT, a persisté post RIT. Le VCOG n'a pas défini de critères permettant de grader cette hypoprotéïnémie.

BILAN :

Les effets cliniques secondaires principalement observés sont une cystite et des troubles digestifs (vomissements et diarrhée), transitoires, de courte durée et répondant aux traitements symptomatiques. Les effets secondaires ne semblent pas majorés avec l'augmentation de la dose injectée.

La principale anomalie dénotée à l'analyse biochimique a été l'augmentation de l'activité des PAL, principalement présente chez INDIA et D'KALA post-RIT mais préexistante à celle-ci.

L'autre anomalie détectée est une hypoprotéïnémie apparaissant deux mois après la RIT chez JUNE et une hypoprotéïnémie, pré-existante à la RIT mais persistante après celle-ci chez TAYTH. Il ne semble pas non plus y avoir de majoration des anomalies biochimiques avec l'augmentation de la dose injectée.

4.2. Discussion concernant la toxicité non hématologique

Concernant les effets secondaires cliniques, ils pourraient être dus à la radioimmunothérapie mais d'autres causes sont également probables. En effet, une infection urinaire suite à la fixation du radiopharmaceutique dans la vessie permettrait d'expliquer les cystites observées.

Néanmoins, la cystite ne fait pas partie des effets secondaires rencontrés fréquemment chez des patients humains lors de RIT ciblant le CD20 (Figure 11) ou lors de RIT ciblant le CD22 (Tableau XXIV). D'autres hypothèses sont donc à envisager. Les épisodes d'hématurie observés lors de l'hospitalisation pourraient être dus au stress, les animaux se retenant de faire les besoins à l'intérieur. Le sondage urinaire réalisé lors de l'anesthésie afin de récupérer les urines radioactives pourrait également être à l'origine des cystites observées.

Les vomissements de grade 1 sont fréquemment rencontrés chez les patients humains lors de RIT ciblant le CD20 (Figure 11). Les troubles gastro-intestinaux de grade 1 sont retrouvés chez quelques patients lors de RIT ciblant le CD22 en médecine humaine (Tableau XXIV). Toutefois, d'autres hypothèses sont également possibles. TAYTH et LAIKA ont avalé un petit morceau de caillebotis lors de leur hospitalisation sans conséquence observable. Le stress de l'hospitalisation, étant présent chez la plupart des animaux malgré l'alprazolam, pourrait être une des causes également des troubles digestifs. De plus, en observant les dossiers de JAHYA et TAYTH avant leur inclusion

dans l'essai, nous pouvons remarquer qu'ils avaient déjà présenté des troubles digestifs lors de traitements de chimiothérapie antérieurs, et sont peut-être également plus sensibles au niveau gastro-intestinal (Tableau XXX).

Si nous considérons la RIT comme cause des effets secondaires observés, nous pouvons nous demander si les doses absorbées aux organes autres que la MOH pour les chiens de l'étude ont approché les seuils de toxicité concernant les organes autres que la moelle osseuse. Les doses absorbées par le foie, la rate, les poumons et les reins ont été calculées et communiquées par le Dr Chouin (Tableau XXXII).

Tableau XXXII : Moyenne des doses absorbées par les chiens de l'étude au niveau de différents organes (Dr Nicolas Chouin)

Organe				
	Foie	Rate	Poumons	Reins
Moyenne de la dose absorbée par les chiens de l'étude (Gy)	3,2	0,5	2,0	1,5

Les valeurs obtenues dans ce tableau sont bien inférieures aux seuils de toxicité décrits chez l'Homme (Wahl et al. 2021).

L'augmentation d'activité des enzymes hépatiques ne semble pas être imputée au traitement de radioimmunothérapie, D'KALA, INDIA et LAIKA ayant déjà des valeurs augmentées des PAL avant la radioimmunothérapie. De plus, les corticoïdes, qui ont été administrés à ces chiens, entraînent fréquemment une augmentation des PAL, il est ainsi difficile de connaître la part d'implication de la radioimmunothérapie dans l'augmentation de ces enzymes. De plus, elle n'est pas décrite dans les effets secondaires découverts chez l'Homme suite à la RIT.

L'hypoprotéinémie n'est pas décrite comme faisant partie des effets secondaires à la radioimmunothérapie chez l'Homme, et elle était déjà présente avant la RIT chez TAYTH laissant suspecter une origine à cette hypoprotéinémie indépendante de cette thérapie. Toutefois, elle a été détectée chez JUNE à partir de deux mois-post-RIT, elle ne peut donc pas non plus être écartée. Parmi le diagnostic différentiel de l'hypoprotéinémie, une diminution de production des protéines par le foie, une perte des protéines suite à une glomérulopathie ou des pertes digestives semblent les plus probables (Ettinger, Feldman, et Côté 2017). Aucune modification des enzymes hépatiques et de

l'albumine n'est mise en évidence chez TAYTH et JUNE, ne semblant donc pas appuyer cette hypothèse hépatique. Une protéinurie a été détectée à la bandelette urinaire pour TAYTH mais avec un RPCU dans les normes au deuxième contrôle et un SDMA dans les normes ne semblant donc pas confirmer l'hypothèse d'une glomérulopathie. L'hypothèse n'ayant pas été approfondie est la perte de protéines digestives, surtout que TAYTH a présenté un envahissement gastro-intestinal par le lymphome post-étude et le lymphome peut provoquer des hypoprotéïnémies. De plus, TAYTH n'a pas présenté de rémission complète, l'hypothèse d'une hypoprotéïnémie secondaire à son lymphome ne peut donc être exclue.

5. Étude de la toxicité dans le temps

5.1. Étude de la toxicité hématologique dans le temps

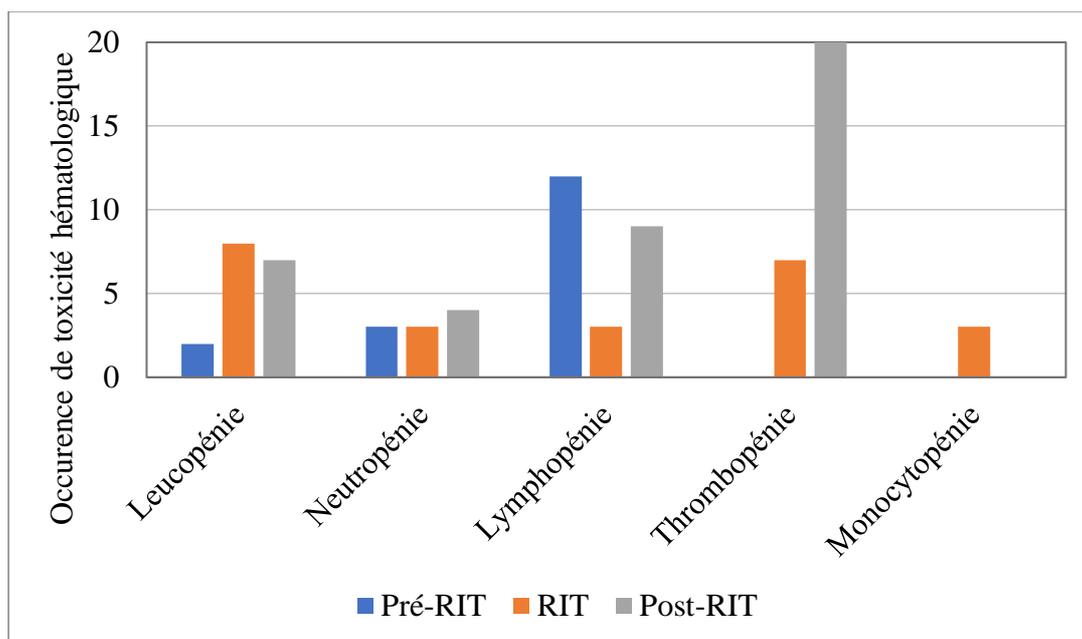
Nous pouvons nous demander si la radioimmunothérapie peut entraîner une toxicité hématologique plus importante lors des traitements anticancéreux postérieurs à la RIT. La toxicité hématologique a été évaluée chez le vétérinaire par des numérations formules précédents chaque traitement (notamment par chimiothérapie) entrepris.

Tableau XXXIII : Résumé de la toxicité hématologique des chiens avant, pendant et après l'étude

Animal	Toxicité hématologique imputable aux traitements antérieurs à la RIT	Toxicité hématologique imputable à la RIT	Toxicité hématologique imputable aux traitements postérieurs à la RIT
JAHYA	Une leucopénie de grade 1 Lymphopénie légère à modérée à partir du 2 ^{ème} cycle de maintenance	Lymphopénie légère entre deux semaines et un mois post-RIT, et une fois six semaines post-RIT Une thrombopénie de grade 1	Une thrombopénie de grade 3 Une leucopénie de grade 4 Une leucopénie de grade 2 Une neutropénie de grade 4 Une neutropénie de grade 3
JUNE	Aucune	Une légère lymphopénie	Une neutropénie de grade 2

			Une leucopénie de grade 1
TAYTH	Aucune	Aucune	Aucune
INDIA	Aucune	Aucune	Une leucopénie de grade 4 Une neutropénie de grade 4
LAIKA	Une neutropénie de grade 1 Une leucopénie de grade 1	Leucopénie de grade 3 puis 4 Leucopénie de grade 1 à la sortie de l'étude Neutropénie de grade 2 puis 4 puis 3 avant de se normaliser Lymphopénie modérée à sévères à trois semaines et un mois post-RIT Diminution des monocytes entre deux semaines et un mois post-RIT Une thrombopénie de grade 4 puis 2 avant de se normaliser, légère thrombopénie de grade 1	Leucopénie de grade 1 persistante jusqu'à 4,5 mois post-RIT Lymphopénie légère jusqu'à 5,5 mois post-RIT Thrombopénies de grade 1 et une fois de grade 2
D'KALA	Une neutropénie de grade 3 Une neutropénie de grade 1	Leucopénie grade 1 puis 2 Lymphopénie marquée Thrombopénie de grade 3	Aucune donnée

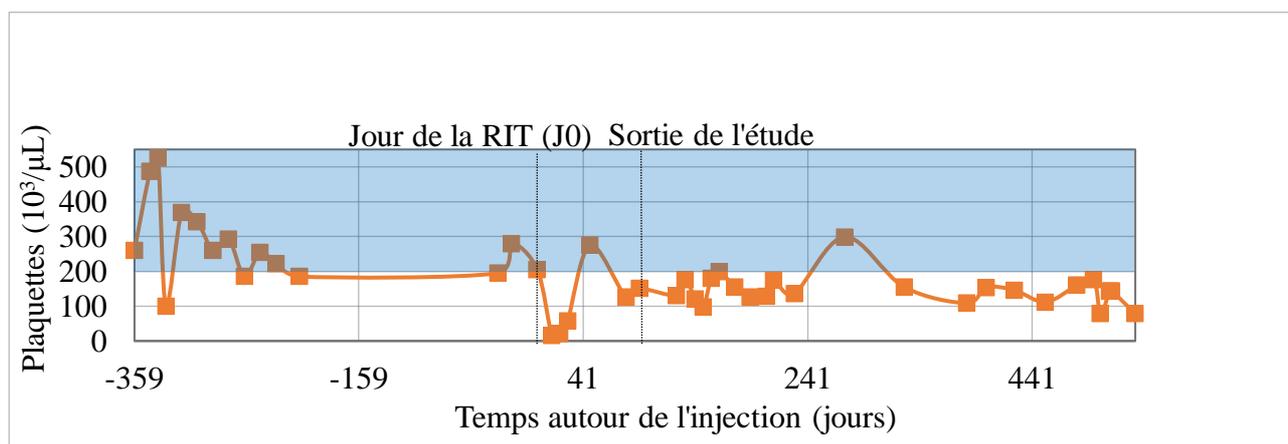
Figure 39 : Occurrence de la toxicité hématologique des chiens de l'étude imputable aux différents traitements avant, pendant et après l'étude



Le tableau (Tableau XXXIII) et le graphique ci-dessus (Figure 39) semblent mettre en avant plus d'effets secondaires hématologiques lors de chimiothérapies suite à la radioimmunothérapie, avec des grades supérieurs à ceux observés lors de traitements avant la RIT chez LAIKA, JAHYA et INDIA. L'occurrence de la toxicité hématologique représentée ci-dessus (Figure 39) est probablement biaisée par le design de l'étude non adaptée à son évaluation, avec notamment des contrôles réalisés avant chaque traitement mais de façon non standardisée pour pouvoir évaluer leur occurrence et en tirer des conclusions significatives.

Un exemple permettant néanmoins de corroborer ces observations est le suivi des plaquettes de LAIKA (Figure 40). Une précision à rappeler avant de l'analyser est que les valeurs de plaquettes obtenues en deçà de $200.10^3/\mu\text{L}$ par l'automate avant la RIT n'a pas été confirmé au frottis, le nombre de plaquettes étant sous-estimé par l'automate du fait de la présence d'agrégats.

Figure 40 : Suivi des plaquettes de LAIKA avant, pendant et après la RIT

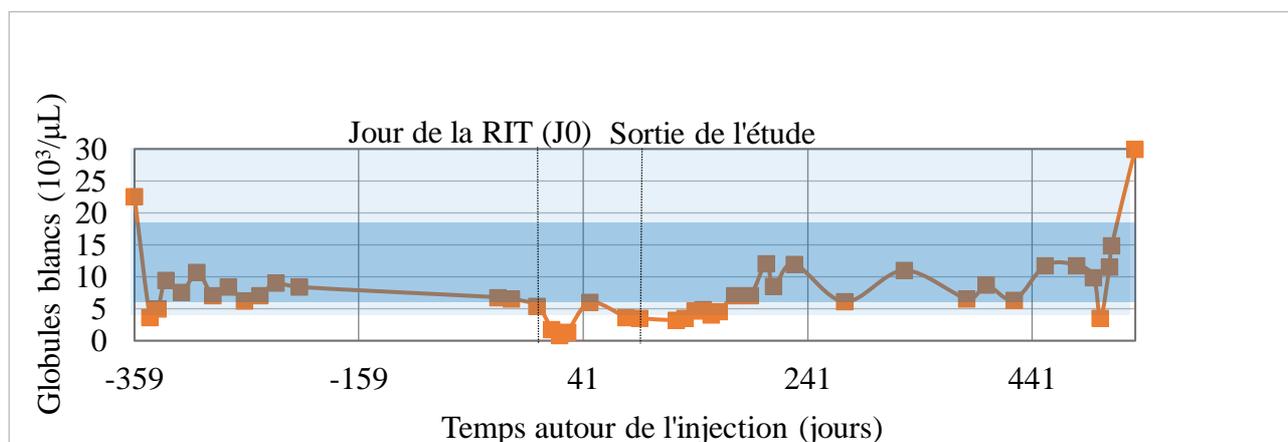


Rectangle bleu moyen : valeurs usuelles de plaquettes du laboratoire d'Oniris

Nous pouvons remarquer qu'une thrombopénie est principalement mise en évidence au cours de l'étude. De plus, la plupart des valeurs relevées post-étude restent inférieures aux valeurs usuelles de l'automate d'Oniris. D'après les valeurs établies par l'OMS, LAIKA est en thrombopénie légère de grade 1 suite à sa sortie de l'étude. Par ailleurs, nous pouvons remarquer que l'ensemble de valeurs de plaquettes semble inférieur après la sortie de LAIKA de l'étude comparé à avant son inclusion dans l'étude.

Concernant les globules blancs, JAHYA a eu ponctuellement une leucopénie de grade 4 et 2 post-étude soit de grade plus important qu'avant la RIT. JUNE a également eu leucopénie de grade 1 post-RIT, qu'elle n'avait pas eu avant la RIT mais elle n'avait également pas reçu de traitements autres que le DERMIPRED®. INDIA a également eu une leucopénie de grade 4 ponctuellement qu'elle n'avait pas avant la RIT.

Figure 41 : Suivi des globules blancs de LAIKA avant, pendant et après la RIT



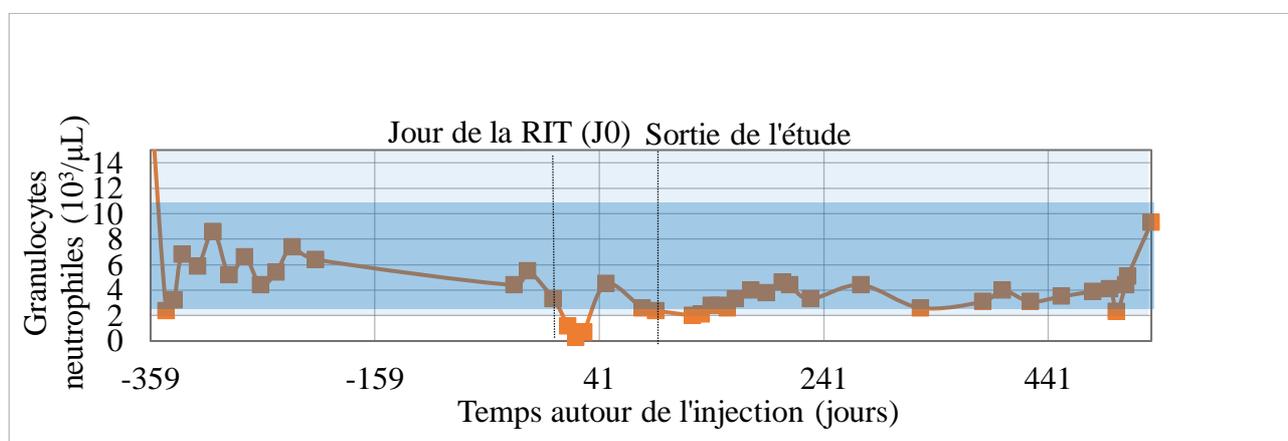
Rectangle bleu moyen : valeurs usuelles de globules blancs du laboratoire d'Oniris

Rectangle bleu clair : grade 0 de l'OMS concernant les globules blancs

Concernant LAIKA, celle-ci a présenté une leucopénie de grade 1 persistante post-RIT comme avant la RIT. Ses valeurs de globules blancs ne semblent visuellement pas être plus impactées après l'étude qu'avant l'étude.

Concernant les granulocytes neutrophiles, JAHYA a eu ponctuellement une neutropénie de grade 3 et de grade 4 post-RIT qu'elle n'avait pas avant la RIT. JUNE a également eu une neutropénie de grade 2 post-RIT, qu'elle n'avait pas eu avant la RIT mais elle n'avait également pas reçu de traitements autres que le DERMIPRED®. INDIA a également eu une neutropénie ponctuellement de grade 4 qu'elle n'avait pas avant la RIT.

Figure 42 : Suivi des granulocytes neutrophiles de LAIKA avant, pendant et après la RIT



Rectangle bleu moyen : valeurs usuelles de granulocytes neutrophiles du laboratoire d'Oniris

Rectangle bleu clair : grade 0 de l'OMS concernant les granulocytes neutrophiles

Enfin, concernant LAIKA, celle-ci n'a pas présenté de neutropénie post-RIT alors qu'elle avait présenté une neutropénie ponctuelle de grade 1 avant la RIT. Les valeurs de granulocytes neutrophiles post-RIT semblent plus dans les valeurs usuelles basses visuellement qu'avant la RIT.

BILAN :

Les effets secondaires hématologiques semblent plus importants lors de traitements postérieurs à la RIT comparativement aux résultats obtenus avant la RIT. Néanmoins, la méthodologie de l'étude n'ayant pas eu pour objectif initial cette question, les données entre chiens ne sont pas homogènes et les résultats ne peuvent donc pas être affirmés de manière formelle.

5.2. Discussion concernant la toxicité hématologique dans le temps

Une sensibilisation de la MOH pourrait être à l'origine de cette toxicité. Deux hypothèses pourraient être à l'origine de ces observations, une sensibilisation de la MOH suite à la radioimmunothérapie mais aussi à l'accumulation des traitements de chimiothérapie et leur effet myélosuppressif.

Afin de répondre de manière plus rigoureuse à la question d'une éventuelle myélosensibilisation par la RIT, nous suggérons une étude qui comparerait la toxicité obtenue lors de la combinaison de la radioimmunothérapie suivie de chimiothérapie comparée avec un groupe témoin de chiens traités par simple chimiothérapie.

De plus, lors d'étude en médecine humaine, les résultats obtenus concernant la toxicité hématologique dans le temps diffèrent de ceux observés dans l'étude. En effet, les thérapies conventionnelles utilisées post-ZEVALIN® ne majorent pas le risque hématologique (Morschhauser 2008).

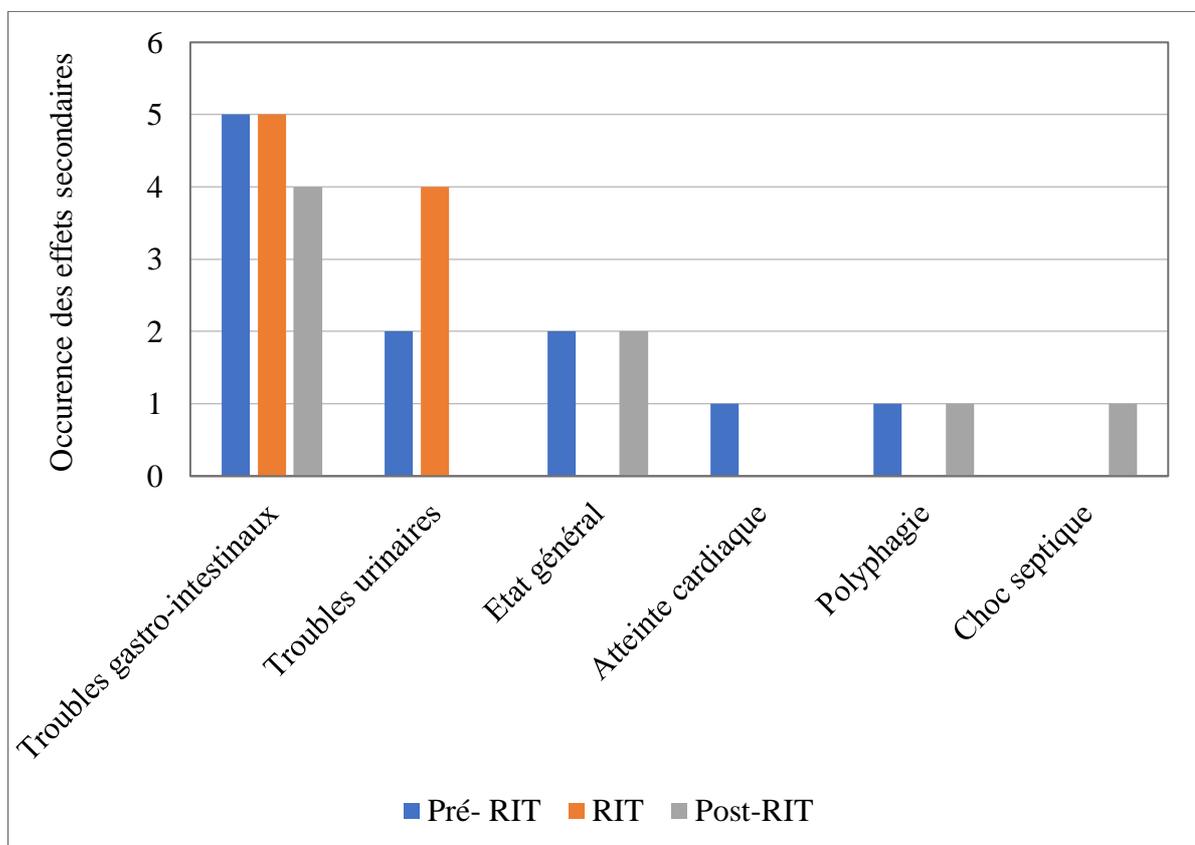
5.3. Étude de la toxicité non hématologique dans le temps

Tableau XXXIV : Résumé des effets secondaires des chiens avant, pendant et après l'étude

Animal	Effets secondaires imputables aux traitements antérieurs à la RIT	Effets secondaires imputables aux traitements postérieurs à la RIT
JAHYA	Diarrhées de grade 1 Vomissements Diarrhée avec méléna de grade 3	Choc septique Diarrhée de grade 1 Gastro-entérite de grade 2
JUNE	Aucun	Vomissements et diarrhée de grade 1
TAYTH	Cystite hémorragique Ulcères gastro-intestinaux de grade 2 Anorexie de grade 1 Cardiomyopathie dilatée Amaigrissement	Amaigrissement marqué malgré appétit conservé Fonte musculaire
INDIA	Polyuro-polydipsie (PUPD) Polyphagie Prise de poids	Absence d'anomalie

LAIKA	Absence d'anomalie	Absence d'anomalie
D'KALA	Nausées et vomissements	Aucune donnée

Figure 43 : Comparatif des effets imputables aux différents traitements avant, pendant et après l'étude



Le tableau (Tableau XXXIV) et le graphique (Figure 43) ci-dessus ne permettent pas de conclure quant à une influence de la RIT sur les effets secondaires imputables aux traitements entrepris post-RIT. L'occurrence représentée est sûrement sous-estimée du fait d'un design de l'essai non adapté à son évaluation. Le choc septique observé chez JAHYA après chimiothérapie post-RIT est probablement attribuable à la majoration de la myélosuppression par la succession des deux traitements provoquant une sensibilisation médullaire.

6. Étude de l'efficacité de la radioimmunothérapie

6.1. Résultats concernant l'efficacité de la radioimmunothérapie

6.1.1. Résultats cliniques obtenus lors de l'étude

L'efficacité du traitement a été évaluée par la régression des nœuds lymphatique observable principalement à l'examen clinique puis l'échappement a été confirmé par un scanner chez tous les chiens de l'étude.

Pour JAHYA, L'examen clinique révèle une légère adénomégalie du nœud lymphatique poplité droit (2,1 cm de diamètre le jour de l'inclusion). Le choix de ce nœud lymphatique a été fait selon les critères du VCOG. Jusqu'à la 7^{ème} semaine post-RIT, ce nœud lymphatique a diminué mais n'a régressé que de 29 % par rapport à la valeur du jour de l'inclusion et il n'y a pas de lésions supplémentaires, sa maladie est donc qualifiée de stable jusqu'à la 7^{ème} semaine post-RIT. A partir de la 10^{ème} semaine et jusqu'au 6^{ème} mois post-RIT, les nœuds lymphatiques n'étaient plus palpables, et aucune autre lésion n'était visible, JAHYA est donc en rémission complète. Au 6^{ème} mois post-RIT, la taille de la lésion cible a augmenté de plus de 20 % par rapport à la plus petite valeur mesurée pendant le suivi. De plus, une adénomégalie diffuse a été visible à l'échographie abdominale et au scanner. JAHYA est donc en progression de son lymphome au 6^{ème} mois post-RIT.

Figure 44 : Évolution de la taille du ganglion poplité droit (lésion cible) de JAHYA au cours de l'étude

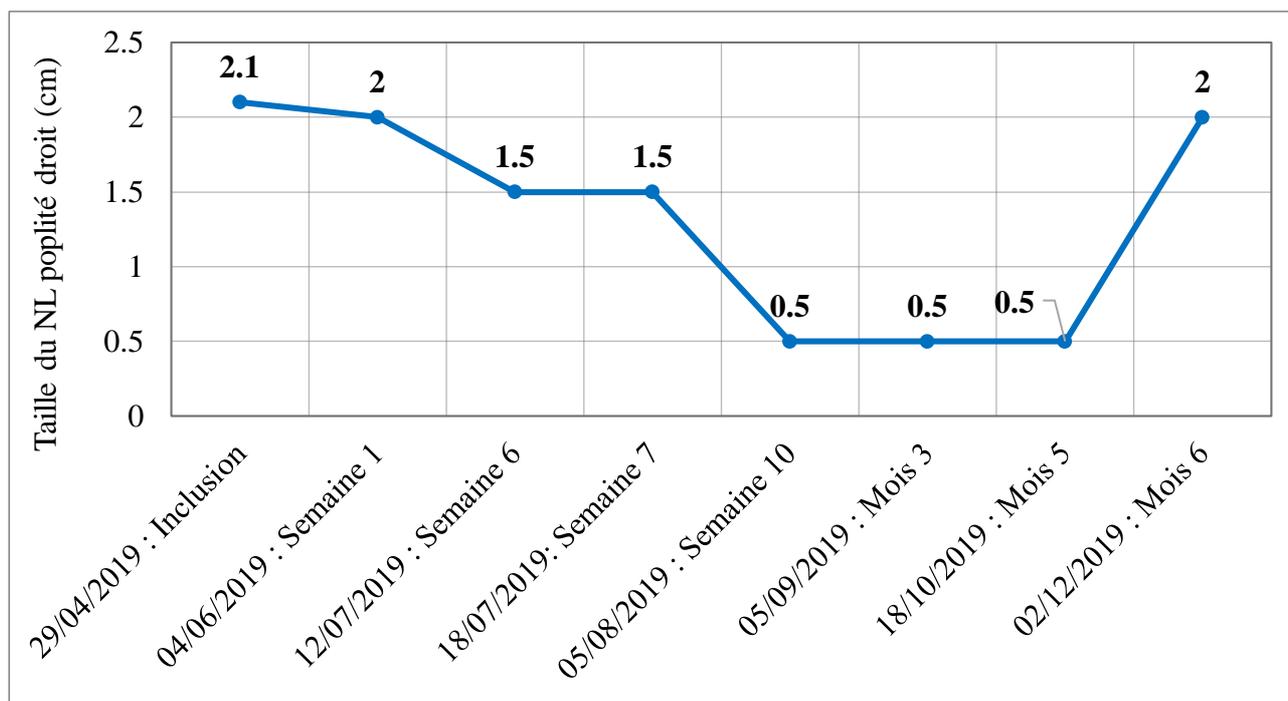
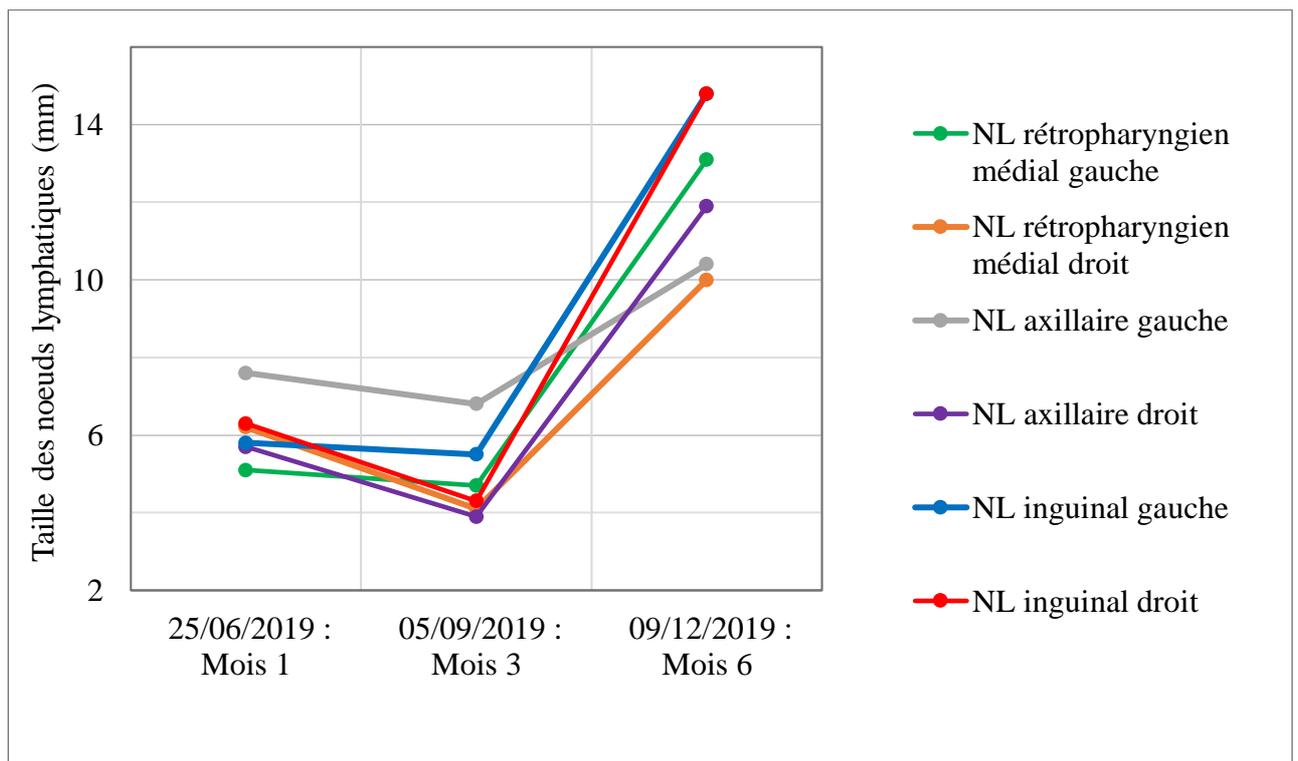
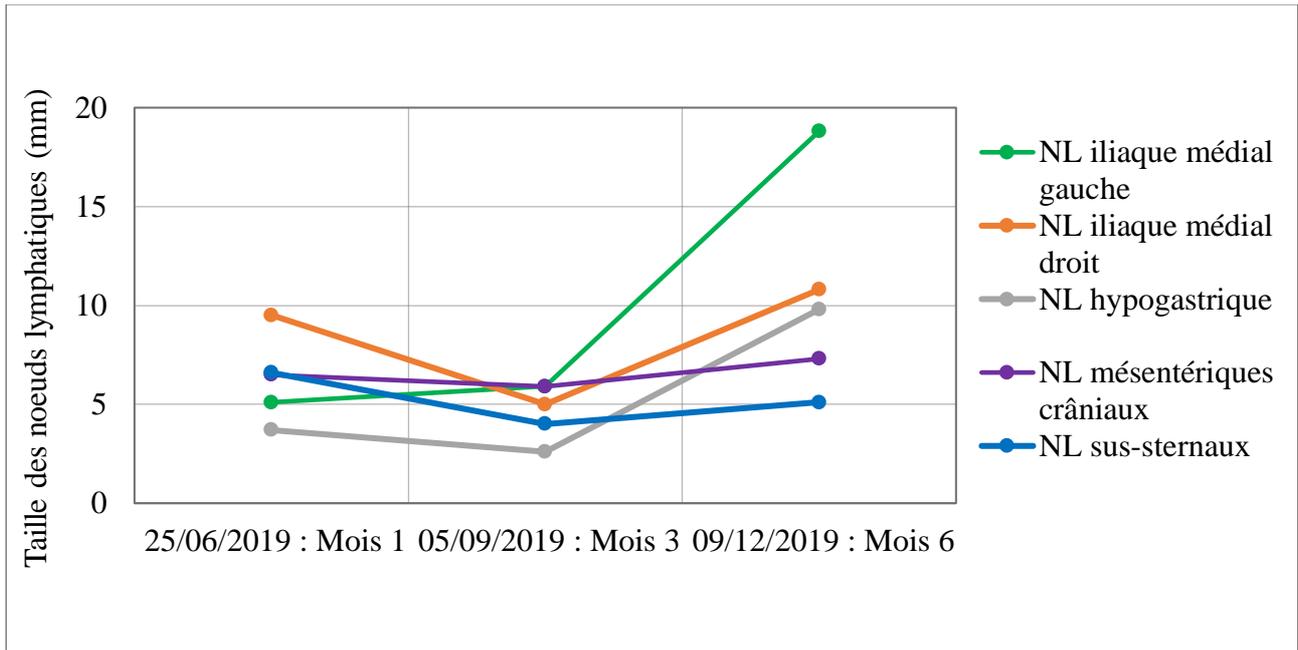
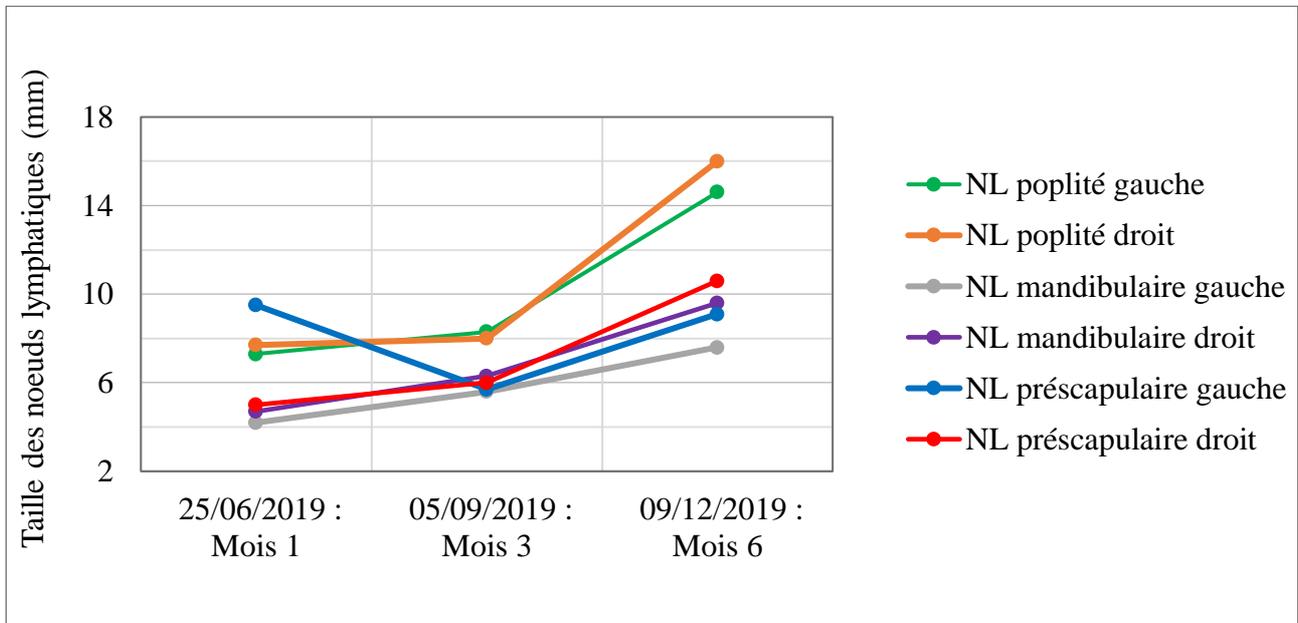


Figure 45 : Évolution de la taille des nœuds lymphatiques de JAHYA au scanner au cours de l'étude





Pour JUNE, les nœuds lymphatiques poplités gauches et droits sont choisis comme lésions cibles étant les nœuds présentant une adénomégalie le jour de l'inclusion comme après la phase de cytoréduction (pour une somme des diamètres de 4 cm le jour de la RIT). Au premier contrôle une semaine post-RIT, les nœuds lymphatiques cibles ne sont pas palpables, et il n'y a aucune autre lésion au niveau des autres nœuds lymphatiques. Sa rémission est qualifiée de complète. Au neuvième mois post-RIT, les nœuds lymphatiques cibles sont augmentés de plus de 20 % par rapport à la plus petite valeur mesurée pendant le suivi et des lésions lymphatiques et spléniques sont visibles compatibles avec une progression du lymphome. Sa rémission a donc duré 9 mois post-RIT.

Figure 46 : Suivi des nœuds lymphatiques cibles de JUNE au cours de l'étude

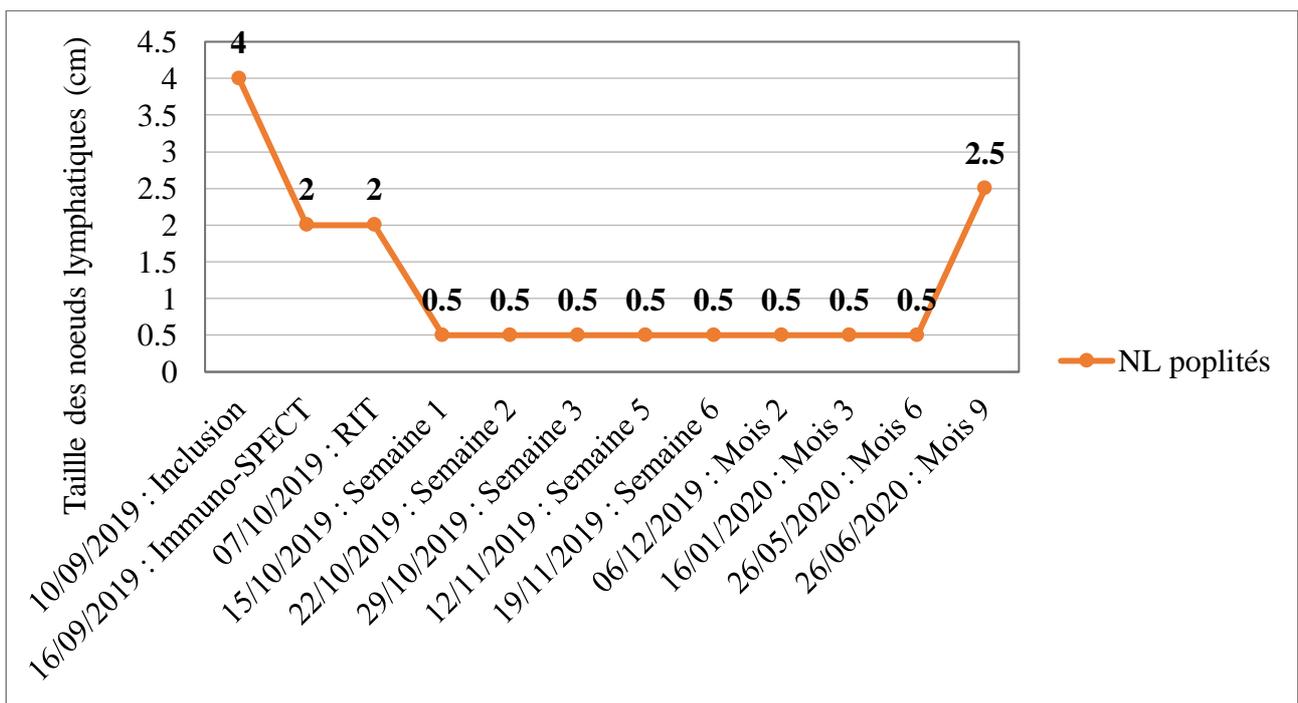
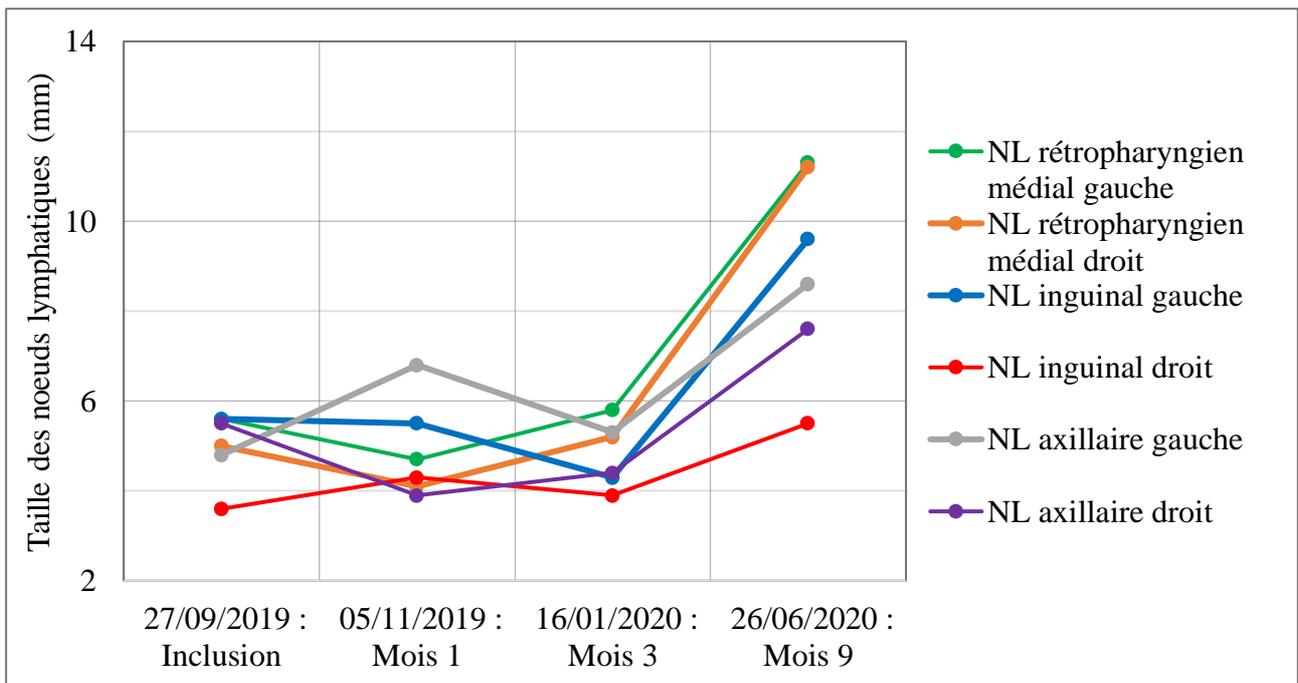
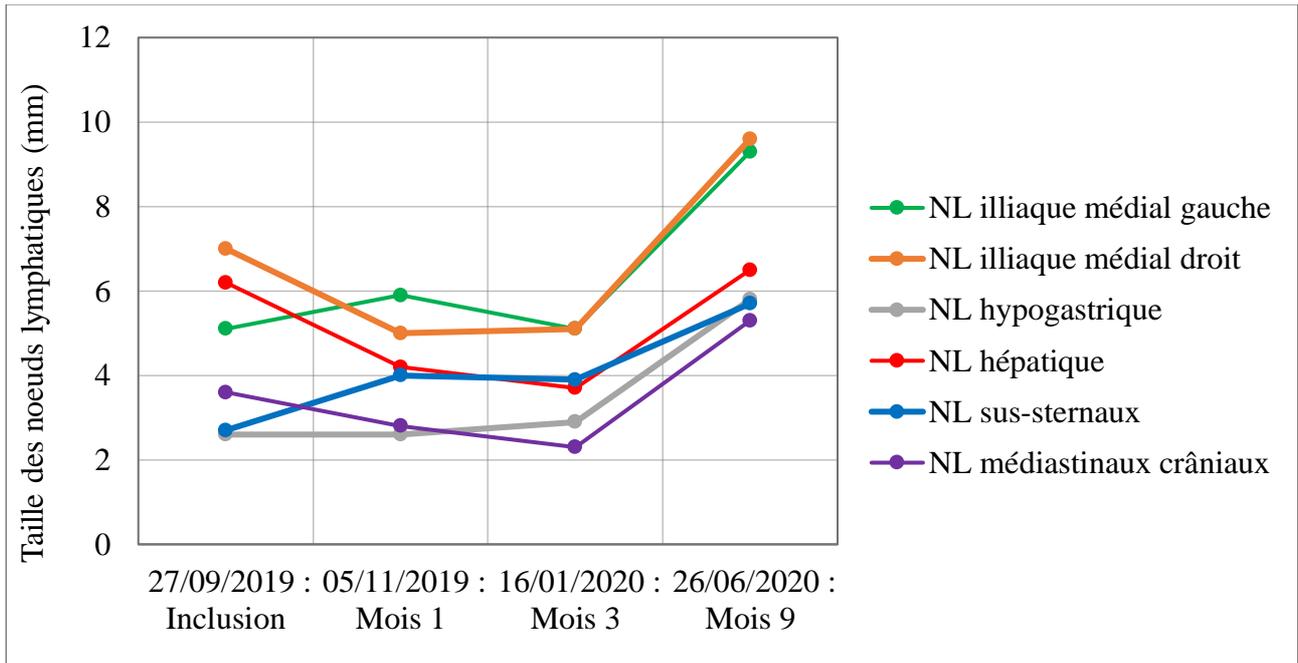
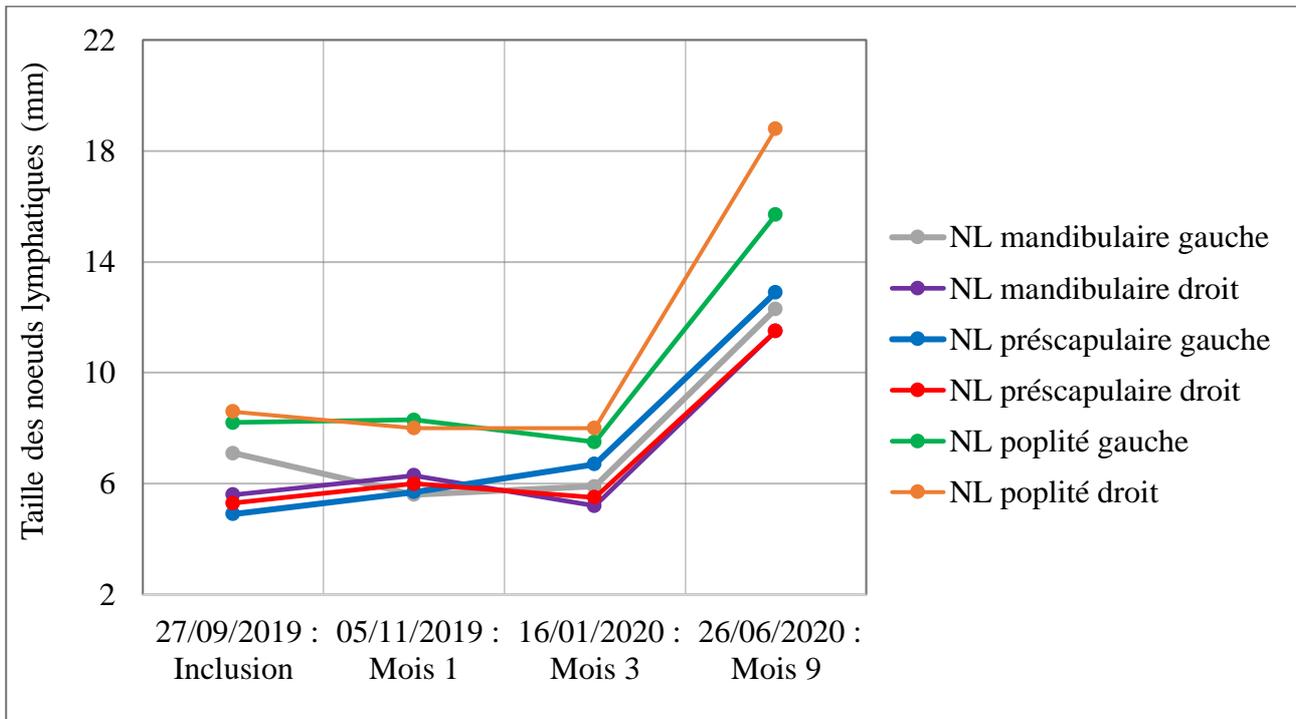


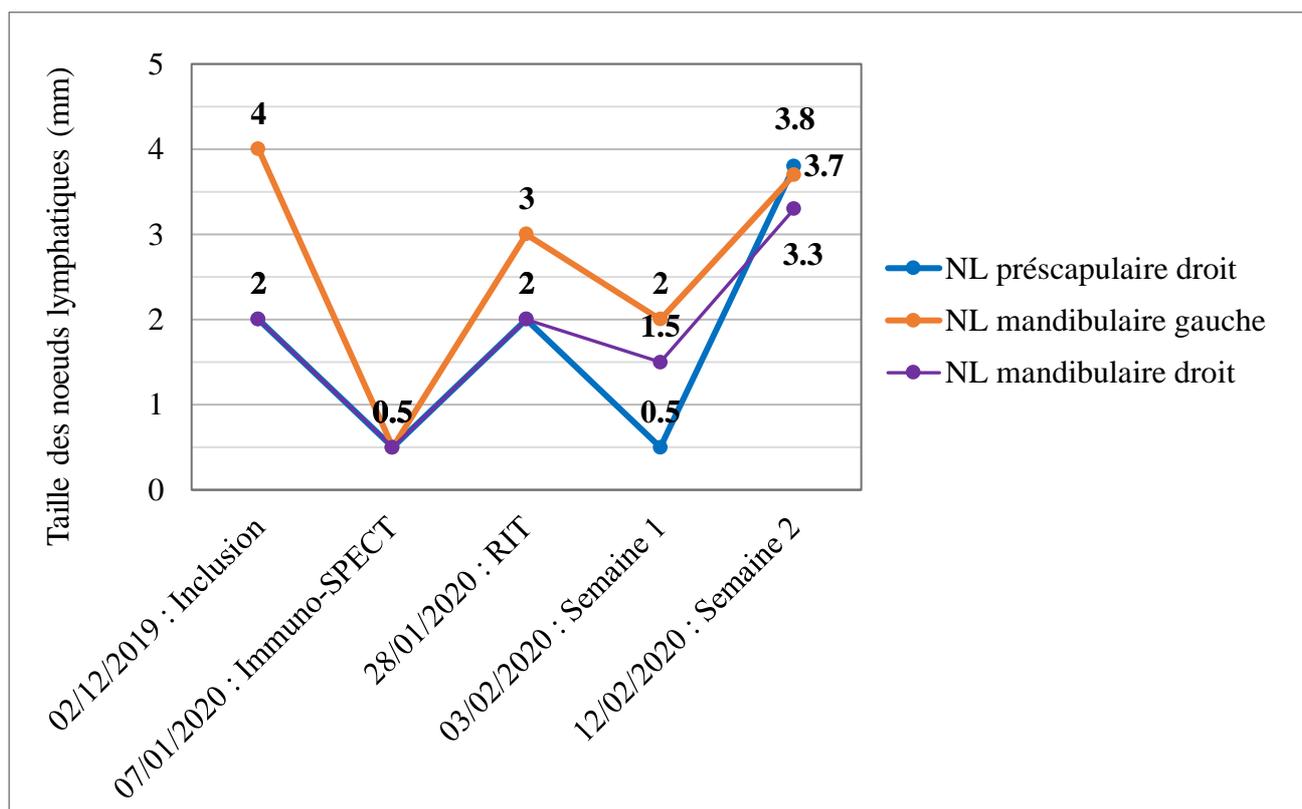
Figure 47 : Évolution de la taille des nœuds lymphatiques de JUNE au scanner au cours de l'étude





Pour TAYTH, les nœuds lymphatiques choisis comme lésions cibles sont le nœud lymphatique préscapulaire droit, le mandibulaire gauche et le mandibulaire droit qui sont également de taille augmentée le jour de la RIT (pour une somme des diamètres de 7 cm le jour de la RIT). Les nœuds lymphatiques cibles sont de taille diminuée de 50 % par rapport au jour de la RIT en l'absence d'autres lésions, il est donc en rémission partielle de son lymphome une semaine post-RIT. La semaine suivante, les lésions cibles sont de taille augmentée supérieure à 20 % par rapport à la plus petite valeur mesurée pendant le suivi et des nœuds lymphatiques non-cibles sont de taille augmentée. TAYTH est donc en progression de son lymphome.

Figure 48 : Suivi des nœuds lymphatiques cibles de TAYTH au cours de l'étude



Pour INDIA, l'établissement de lésions-cibles n'a pas été possible, compte-tenu des valeurs oscillantes de nœuds lymphatiques superficiels mesurés. Néanmoins, les scanners réalisés jusqu'à deux mois post-RIT n'indiquent aucune anomalie. Des lésions sont à nouveau visibles au scanner à partir du 2^{ème} mois post-RIT, la durée de rémission complète d'INDIA est donc évaluée à 2 mois.

Pour LAIKA, l'établissement de lésions-cibles n'a pas été possible, compte-tenu des valeurs oscillantes de nœuds lymphatiques superficiels mesurés. Néanmoins, les scanners réalisés jusqu'à trois mois post-RIT n'indiquent aucune anomalie. Des lésions sont à nouveau visibles au scanner à partir du 3^{ème} mois post-RIT, la durée de rémission complète de LAIKA est donc évaluée à 3 mois.

Pour D'KALA, les lésions cibles choisies sont les nœuds lymphatiques préscapulaire gauche, mandibulaire gauche et mandibulaire droit (somme des diamètres de 11,6 cm le jour de la RIT). Au premier contrôle post-RIT, la somme des diamètres des lésions cibles est diminuée de 27 % par rapport au jour de la RIT et une augmentation de 20 % est remarquée au niveau du nœud lymphatique inguinal droit, D'KALA est donc en progression de son lymphome confirmé la semaine suivante, elle n'a donc pas répondu à la RIT.

Figure 49 : Suivi des nœuds lymphatiques cibles de D’KALA au cours de l’étude

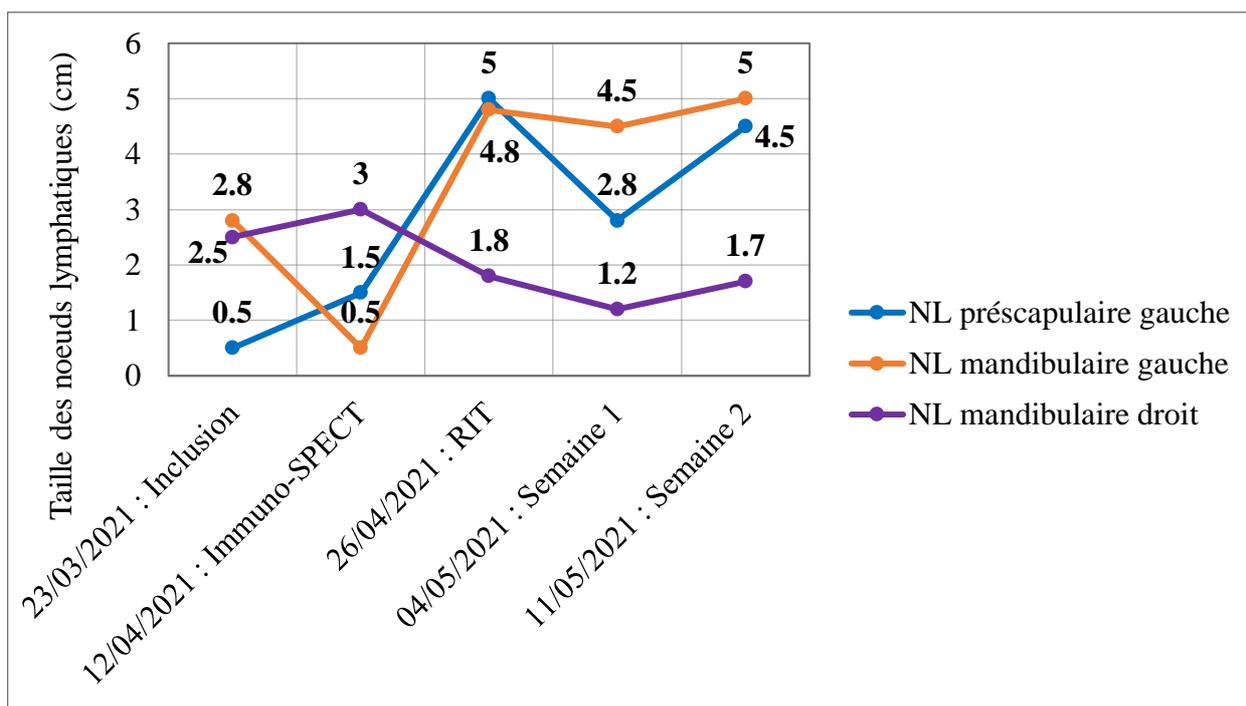


Tableau XXXV : Récapitulatif de la réponse au traitement des chiens de l’étude

Chien	Chimiothérapie avant inclusion	Groupe	Type de rémission post-RIT	Durée de rémission post-RIT	Durée de survie globale post-diagnostic	Durée de survie globale post-RIT
JAHYA	Oui	A	Maladie stable puis complète	126 jours	1070 jours	686 jours
JUNE	Non	A	Complète	263 jours	871 jours	827 jours
TAYTH	Oui	A	Partielle	17 jours	316 jours	39 jours
INDIA	Oui	A	Complète	56 jours	303 jours	188 jours
LAIKA	Oui	B	Complète	110 jours	943 jours	553 jours
D’KALA	Oui	B	Absence de réponse	0 jours	124 jours	23 jours

Trois chiens sur quatre dans le groupe A et un sur deux dans le groupe B ont eu une rémission complète. En termes de délai, ces réponses complètes ont été observées une semaine post-RIT sauf pour JAHYA, pour qui la réponse complète a été évaluée 10 semaines post-RIT.

En utilisant la durée de rémission, facteur privilégié pour évaluer la réponse au traitement d'après les recommandations du VCOG, la médiane de durée de rémission est de 83 jours (0-263 jours) avec une médiane de rémission partielle de 17 jours et de rémission complète de 118 jours (56-263 jours). La médiane de rémission est plus longue pour les animaux ayant eu une rémission complète. Toutefois, ces différences de durées de rémission ne sont cependant pas interprétables statistiquement compte-tenu du faible nombre d'animaux inclus dans l'étude. Nous pouvons également remarquer que la durée de rémission la plus longue est celle de JUNE, n'ayant jamais eu de chimiothérapie auparavant.

La durée médiane de rémission est de 91 jours (17-263 jours) dans le groupe A contre 55 jours dans le groupe B. Elle semble donc plus faible dans le groupe B mais seulement LAIKA a eu une rémission complète et les effectifs sont trop faibles pour permettre des comparaisons entre ces groupes nécessitant alors des études supplémentaires.

La médiane de survie globale de survie post-diagnostic est de 594 jours (124-1070 jours) avec une médiane de survie globale pour les animaux en rémission partielle de 316 jours, de 907 (303-1070 jours) jours pour les animaux en rémission complète et de 124 jours en absence de réponse. La médiane de survie globale post-diagnostic semble plus importante pour les animaux ayant eu une rémission complète, puis partielle et enfin absence de réponse. Des études supplémentaires seraient nécessaires pour le confirmer.

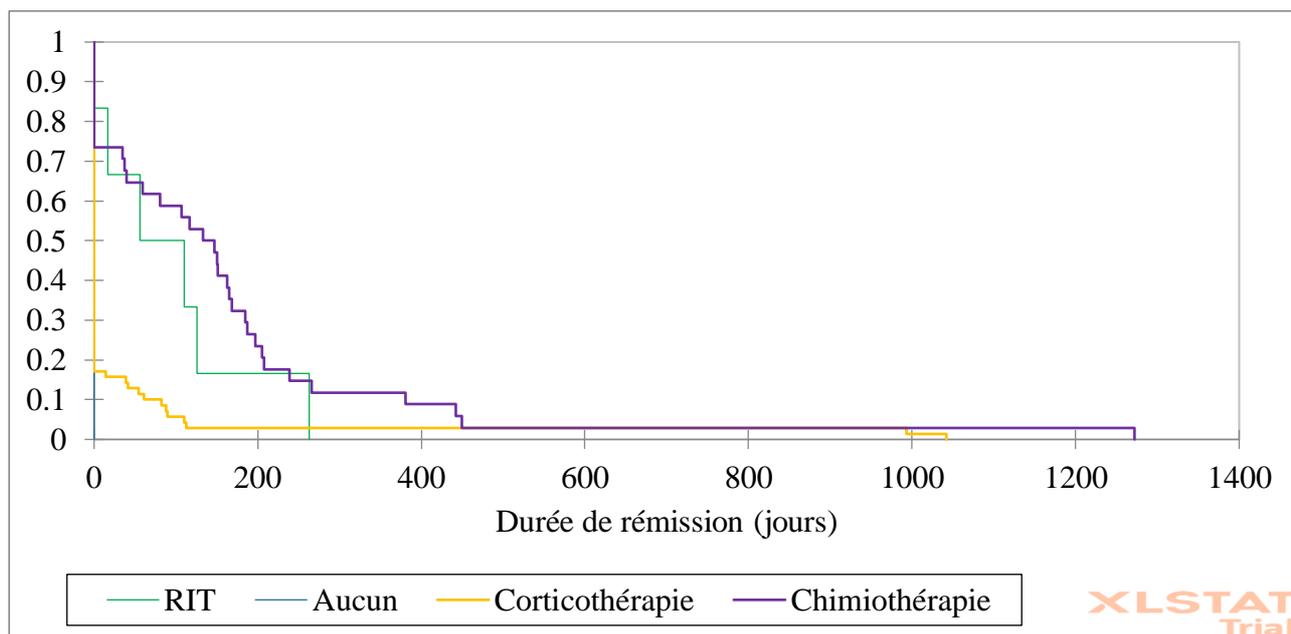
La médiane de survie globale post-diagnostic est de 594 jours (303-1070 jours) pour le groupe A et de 534 (124-943 jours) jours pour le groupe B. La médiane de survie globale post-diagnostic semble plus importante pour le groupe A. Toutefois, ces différences de durées de survie ne sont pas interprétables compte-tenu du faible nombre d'animaux inclus dans l'étude. Notons que la survie de la chienne du groupe B entrée en rémission complète, LAIKA, est sous-estimée ici car la chienne est encore en vie à la date de l'écriture de cette thèse bien qu'en rechute.

La médiane de durée globale de survie post-RIT est de 371 jours (23-827 jours) avec une médiane de survie globale pour les animaux en rémission partielle de 39 jours, de 620 jours (188-827 jours) pour les animaux en rémission complète et de 23 jours en absence de réponse. La médiane de survie globale post-RIT semble plus importante pour les animaux ayant eu une rémission complète, puis partielle et enfin absence de réponse. Des études supplémentaires seraient nécessaires pour le confirmer.

La médiane de survie globale post-RIT est de 437 jours (39-827 jours) pour le groupe A et de 288 jours (23-553 jours) pour le groupe B. La médiane de survie globale post-RIT semble plus importante pour le groupe A. Toutefois, ces différences de durées de survie ne sont cependant pas interprétables compte-tenu du faible nombre d'animaux inclus dans l'étude. De plus, ces valeurs sont sous-estimées pour LAIKA étant toujours vivante au moment de la rédaction de la thèse.

6.1.2. Comparaison de l'efficacité obtenue lors de la RIT avec celle d'autres traitements

Figure 50 : Courbe de Kaplan-Meier de la durée de rémission en fonction du traitement employé



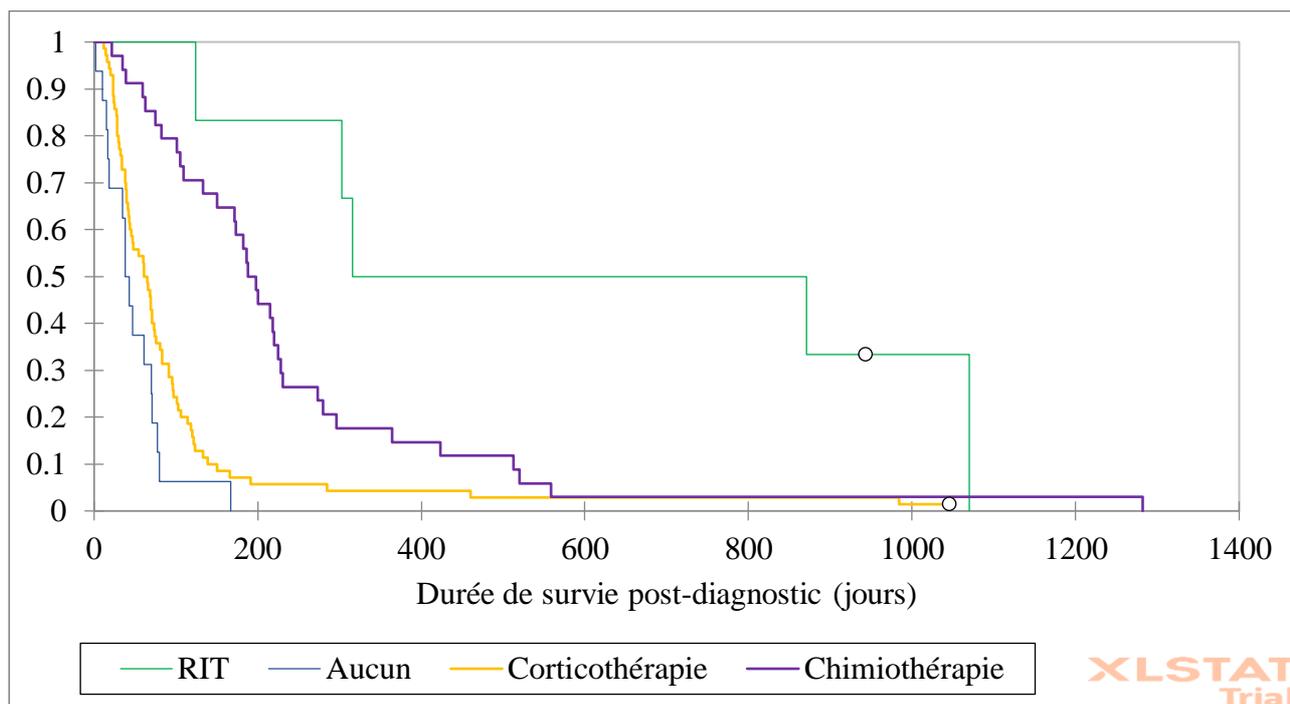
La durée médiane de rémission évaluée pour chacun des traitements est :

- 0 jours en l'absence de traitement
- 83 jours pour la radioimmunothérapie et une durée de rémission moyenne de 95 jours
- 0 jours pour les corticoïdes et une durée moyenne de rémission de 39 jours
- 140 jours pour la chimiothérapie (tous traitements de chimiothérapie confondus) et une durée moyenne de rémission de 164 jours)

En comparant les différents traitements, nous pouvons nous rendre compte que la durée de rémission est significativement augmentée lors d'usage de radioimmunothérapie comparée à aucun traitement (p-value inférieure à 0,0001) mais n'est pas significativement plus longue que lors de l'usage de corticoïdes (p-value = 0,062) ou de chimiothérapie (p-value = 0,333). Nous pouvons également remarquer que la chimiothérapie permet la plus longue durée de rémission,

significativement plus longue que lors d'usage de corticoïdes (p-value inférieure à 0,0001) et en absence de traitement (p-value inférieure à 0,0001). Enfin, il n'y a significativement pas de différence de durée de rémission entre l'usage de corticoïdes ou l'abstention thérapeutique (p-value = 0,076) lors de DLBCL canin, ce qui traduit l'absence de capacité de la corticothérapie à induire réellement une rémission dans cette maladie.

Figure 51 : Courbe de Kaplan-Meier de la durée de survie post-diagnostic en fonction du traitement employé



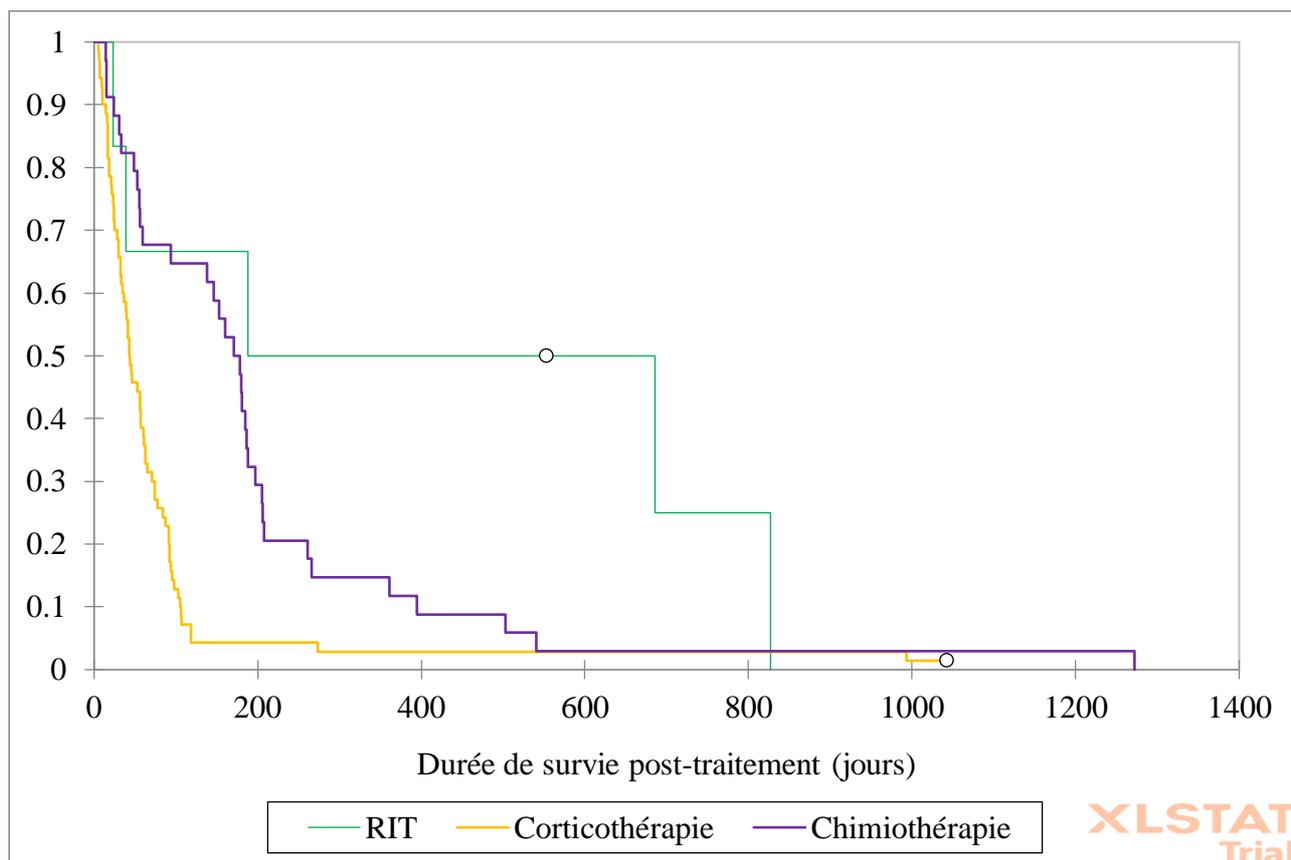
La durée médiane de survie post-diagnostic évaluée pour chacun des traitements est :

- 41 jours en l'absence de traitement et une durée de survie post-diagnostic moyenne de 49 jours
- 594 jours pour la radioimmunothérapie et une durée de survie post-diagnostic moyenne de 626 jours
- 61 jours pour les corticoïdes et une durée de survie post-diagnostic moyenne de 100 jours
- 193 jours pour la chimiothérapie (tout traitement de chimiothérapie confondus) et une durée de survie post-diagnostic moyenne 239 jours

En comparant les différents traitements, nous pouvons nous rendre compte que la durée de survie est significativement différente en fonction du traitement : elle est supérieure lors d'usage de radioimmunothérapie comparée aux autres traitements (p-value de 0 en comparant la RIT avec l'absence de traitement, p-value = 0,001 en comparant la RIT avec la corticothérapie, p-value = 0,025 en comparant la RIT avec la chimiothérapie). Nous pouvons également remarquer que la

chimiothérapie permet la deuxième durée de survie la plus longue, significativement plus longue que lors d'usage de corticoïdes (p -value $<0,0001$) et en absence de traitement (p -value $<0,0001$). Enfin, il n'y a significativement pas de différence de durée de survie entre l'usage de corticoïdes ou non comme traitement du DLBCL canin (p -value = 0,054).

Figure 52 : Courbe de Kaplan-Meier de la durée de survie post-traitement en fonction du traitement employé



La durée médiane de survie post-traitement évaluée pour chacun des traitements est :

- 371 jours pour la radioimmunothérapie et une durée de survie post-traitement moyenne de 420 jours
- 44 jours pour les corticoïdes et une durée de survie post-traitement moyenne de 80 jours
- 193 jours pour la chimiothérapie (tout traitement de chimiothérapie confondus) et une durée de survie post-traitement moyenne de 199 jours

En comparant les différents traitements, nous pouvons nous rendre compte que la durée de survie est significativement augmentée lors d'usage de radioimmunothérapie comparée au traitement corticoïdes (p -value= 0,02), mais sans différence significative avec un traitement par chimiothérapie (p -value= 0,101). Nous pouvons également remarquer que la chimiothérapie permet la deuxième

durée de survie la plus longue, significativement plus longue que lors d'usage de corticoïdes (p-value inférieure à 0,0001).

6.2. Discussion concernant l'efficacité de la radioimmunothérapie

Tous les chiens ont eu un effet tumoral mesurable, quelle que soit la dose reçue. Tous les chiens, sauf D'KALA ont eu une réponse, partielle ou complète à la RIT. Le DLBCL canin est donc sensible à la radioimmunothérapie, comme le DLBCL humain. Nous ne nous attendions pas à une efficacité tumorale pour les chiens du premier palier, ayant reçu une dose de 185 MBq/m², le premier palier commençant à 370 MBq/m² lors de RIT ciblant le CD22 chez l'Homme (Sharkey et al. 2003). Les doses employées pour le ZEVALIN® sont également plus élevées d'après le RCP (« RCP du ZEVALIN® » s. d.). La comparaison d'efficacité entre les deux paliers n'est pas significative compte-tenu du faible nombre d'animaux dans les deux paliers même si nous nous attendons à une efficacité supérieure pour les animaux du second palier 277,5 MBq/m².

La cohorte témoin (sans traitement/corticothérapie/chimiothérapie) reprise de la thèse de Grégory Bouillet donne des valeurs de durées globalement cohérentes par rapport aux données de la littérature :

- Sans traitement : 41 jours de survie post-diagnostic versus entre 4 et 6 semaines avec des variations individuelles selon Gregory MacEwen et Hurvitz 1977.
- Avec corticothérapie seule : durée moyenne de rémission de 39 jours versus entre 1 et 3 mois selon les études (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020), (Zandvliet 2016)
- Avec chimiothérapie : médiane de rémission de 140 jours versus entre 3 et 12 mois dans les études sur tous lymphomes confondus (David M. Vail, Thamm, et Liptak 2020).

Dans une autre étude incluant 7 chiens atteints de DLBCL de stade clinique III ou IV dans un groupe témoin qui n'avaient jamais reçus de traitements auparavant et qui ont eu un protocole COPLA, la durée de rémission était de 41 jours, que leur rémission soit complète (71,4 %) ou non (Marconato et al. 2014). La durée de rémission obtenue dans notre étude semble donc supérieure avec la radioimmunothérapie lors d'échappement à une chimiothérapie (sauf JUNE) qu'avec un protocole de chimiothérapie classique de type COPLA en traitement initial. Néanmoins, notre étude comme la leur ne comprennent que 7 chiens ne permettant pas d'obtenir des statistiques significatives. Il conviendrait donc de comparer les résultats sur de plus grandes cohortes.

Lors de l'étude, JUNE, qui n'avait reçu aucun traitement autre que des corticoïdes avant son inclusion dans l'étude présente la plus longue durée de rémission à 9 mois. Il s'agit donc d'un résultat

encourageant si on le compare au résultat précédent (Marconato et al. 2014), le DLBCL étant un lymphome de nature assez agressif, nous nous serions attendus à des résultats inférieurs. Ceci soulève la question de l'usage de la radioimmunothérapie comme traitement de première intention comme ce qui se fait en médecine humaine avec le ZEVALIN®. Les données obtenues avec le ZEVALIN® chez l'Homme (26 mois) (Scholz et al. 2013) sont supérieures à la durée de rémission de JUNE mais il s'agit de résultats portant sur l'Homme et cette comparaison ne repose que sur un chien de l'étude.

Il aurait pu être intéressant également d'évaluer les durées de réponse au traitement en fonction que celle-ci soit complète ou partielle, en émettant l'hypothèse que celle-ci soit plus longue en cas de réponse complète. Il pourrait être intéressant également de réaliser ces analyses en réalisant une dichotomie entre le groupe A et B de l'étude sur un nombre plus important de chiens, mais ceci n'était pas réalisable dans le cadre de notre étude, n'ayant que deux chiens dans le groupe B.

Au bilan, on note malgré le faible nombre de cas traités par RIT une amélioration des durées de survie post-diagnostic et post-traitement par rapport aux animaux contrôles, et ce malgré le fait que la plupart des chiens aient déjà été traités par chimiothérapie auparavant. De plus, l'allongement des durées de survie post-diagnostic et post-traitement sont similaires concernant la radioimmunothérapie, semblant confirmer que c'est bien la radioimmunothérapie qui a influencé la survie globale.

L'évaluation des nœuds lymphatiques s'est faite par évaluation clinique au pied à coulisse des ganglions superficiels, évaluation des nœuds lymphatiques abdominaux ainsi que l'utilisation du scanner pour l'ensemble des nœuds lymphatiques du corps de l'animal. Toutefois, les mesures des nœuds lymphatiques au pied à coulisse comportent un biais, facteur important à prendre en compte sachant qu'une variation de quelques millimètres provoque le passage de l'animal d'une maladie « en rémission » à « en progression ». Les biais entraînés par la mesure avec le pied à coulisse peuvent être la difficulté à appréhender le contour du nœud lymphatique si celui-ci est recouvert de graisse si l'animal est en surpoids par exemple comme ça a pu être le cas avec INDIA, ayant des valeurs de ganglions augmentées à la palpation mais aucune anomalie décelée au scanner. Le biais de la mesure au pied à coulisse peut aussi être induit par la subjectivité du lecteur, liée notamment à son expérience. Lors de l'étude, il n'a pas été possible d'avoir les deux mêmes opérateurs pour mesurer les nœuds lymphatiques de tous les chiens et faire la moyenne des valeurs obtenues par les deux opérateurs comme recommandé par le VCOG (D. M. Vail et al. 2010).

7. Discussion générale

Comme attendu dans cette étude, la principale toxicité manifestée était la toxicité hématologique. Concernant les plaquettes, celle-ci est mise en évidence à partir des critères établis par le VCOG avec pour définition du grade 1 les valeurs de thrombocytes comprises entre $100.10^3/\mu\text{L}$ et la valeur usuelle basse (LeBlanc et al. 2021). Toutefois, cette valeur usuelle basse n'est pas définie précisément. Les valeurs usuelles chez le chien sont établies par les entreprises produisant les automates qui créent leur population de référence dont ils relèvent les valeurs hématologiques pour établir des valeurs usuelles pour chaque paramètre. Dans l'étude, nous avons choisi comme valeurs, les valeurs usuelles fournies par l'automate de l'école. Ces valeurs usuelles n'ont pas été fournies par un laboratoire mais sont consécutives à l'évaluation des paramètres hématologiques chez des chiens reçus à l'école, permettant à Oniris de créer sa propre population de référence. L'existence de différentes populations de références donnent ainsi des valeurs usuelles différentes. Les valeurs usuelles d'Oniris sont : $200.10^3/\mu\text{L}$ - $500.10^3/\mu\text{L}$, celles fournies dans la littérature en médecine vétérinaire sont $186.10^3/\mu\text{L}$ - $545.10^3/\mu\text{L}$ (Ettinger, Feldman, et Côté 2017) et celles fournies par les laboratoires IDEXX® sont $148.10^3/\mu\text{L}$ - $484.10^3/\mu\text{L}$. Le choix de la valeur usuelle basse influe ainsi sur le grade de thrombopénie de l'animal. Si le choix des valeurs usuelles s'était porté sur celles des laboratoires IDEXX, LAIKA n'aurait pas été en thrombopénie 10 semaines post-RIT et une bonne partie post-étude. Cette remarque ne modifie toutefois pas l'observation visuellement réalisée (Figure 40) où l'on met en évidence une diminution de la quantité de plaquettes chez LAIKA semblant plus importante même suite à sa sortie de l'étude.

Dans les études portant sur la radioimmunothérapie chez l'Homme, en cas de thrombopénie de grade 3 ou 4 peuvent être réalisés des transfusions de plaquettes permettant d'aider le patient à retrouver un taux de plaquettes correct. En médecine vétérinaire, la thrombopénie inférieure à $50.10^3/\mu\text{L}$ est une indication à la transfusion sanguine. Elle aurait pu être réalisée sur LAIKA au nadir de ses plaquettes, et les propriétaires et Oniris, qui en réalisent fréquemment étaient informés de la potentielle nécessité d'en effectuer une même si celle-ci était retardée compte tenu du faible apport relatif de plaquettes comparé au reste du sang transmis. Une autre alternative serait d'utiliser des transfusions de plaquettes directement. L'utilisation des plaquettes se développent petit à petit dans la sphère vétérinaire avec par exemple le plasma riche en plaquettes (PRP) utilisé dans le cadre d'arthrose principalement à l'heure actuelle. Cependant, peu de cas de transfusions de plaquettes sont décrits en médecine vétérinaire. Certaines banques de sang, faisant des poches de sang totales mais aussi de plaquettes se développent petit à petit (exemple : Université de Liège, Université Cornell) même si cela reste anecdotique pour l'instant. Une des principales limites à sa mise en œuvre est le stockage de ces poches de plaquettes. Des études se sont attardées sur les avantages et les

inconvenients des différentes méthodes de conservation, et il apparaît que l'usage des plaquettes fraîches offrirait les meilleurs taux de réponse comparé à sa lyophilisation ou la cryoconservation, même si leur utilisation doit être quasi immédiate, les plaquettes étant rapidement détruites, limitant ainsi le stockage (Callan, Appleman, et Sachais 2009).

Les critères utilisés pour déterminer la réponse au traitement selon le VCOG correspond à la mesure des nœuds lymphatiques superficiels au pied à coulisse. Le seuil de la taille de nœud lymphatique considéré comme minimum de lésion mesurable est de 10 mm (D. M. Vail et al. 2010) et comme on a pu le voir, parfois les mesures des lésions cibles étaient fluctuantes notamment pour LAIKA et INDIA. Ces variations de mesure des nœuds lymphatiques sont retrouvées en fonction du mode de mesure. Un bon exemple pour illustrer cela serait la consultation du 11 mai 2021 de D'KALA. Le nœud mandibulaire gauche est évalué à 5 cm lors de la mesure au pied à coulisse ; 3,8 sur 2,7 cm à l'échographie ; contre 2,9 sur 3,4 sur 4,4 cm au scanner. Nous pouvons remarquer que la mesure manuelle tend à se rapprocher de la mesure au scanner et la mesure à l'échographie semble la moins fiable sur cet exemple. Néanmoins, la réalisation de scanner, ayant un certain coût pour le propriétaire et nécessitant une anesthésie générale, ne semble pas pouvoir être applicable en remplacement des mesures manuelles pour éviter les biais liés à la délimitation du nœud lymphatique. Un biais peut également être présent aux mesures d'imagerie dû à l'expérience des imageurs. Ces biais peuvent être limités par des mesures à l'examen clinique.

De plus, cette mesure de 10 mm manuelle est fixée arbitrairement par transposition des valeurs existantes en médecine humaine, mais ne tient pas compte des variations inter-races canines plus prononcées que chez l'Homme. Nous pouvons ainsi nous demander si des examens d'imagerie ne seraient pas intéressants en remplacement de la mesure manuelle pour évaluer la taille des nœuds lymphatiques. A l'échographie, il existe des tables de valeurs usuelles de certains nœuds lymphatiques abdominaux chez le chien (Tableau XXXVI) mais ces tables sont peu utilisées en pratique, les intervalles de valeurs étant très larges.

Tableau XXXVI : Dimensions de nœuds lymphatiques abdominaux de taille normale chez le chien et le chat (Penninck et Anjou 2008)

	Maximal thickness or height (mm)	Maximal width (mm)	Maximal thickness used by the authors
Adult dog			
Jejunal ^a	3.9 (1.6-8.2)	7.5 (2.6-14.7)	5-8 mm*
Medial iliac ^b	4.6-4.8 (±0.18-0.20)	5.9-6.1 (±0.19-0.25)	
Superficial iliac ^b	3.1 (±0.12)	6.1-6.8 (±0.34-0.36)	
Pediatric dog			
Jejunal ^c	7.1 ± 2.2 (1.5-12.5)		10 mm
Medial iliac ^d		4.4 (1.9-8.2)	10 mm
Cat			
Pancreaticoduodenal ^e	4.6 (3.6-6.2)		4-5 mm
Hepatic ^e	2.9 (2.5-3.6)		4 mm
Jejunal ^e	5 (2.8-7.2)		4-6 mm
Ileocecal ^e	4.1 (2.7-4.8)		5 mm
Medial iliac ^e	4.5 (1.3-14)		5-6 mm

Results are displayed as median (range) or mean (standard deviation).
^aIn dogs without clinical signs of GI disease (Agthe 2009). Authors suspected that some of these nodes might have been reactive, especially in dogs less than 2 years of age.
^bIn clinically healthy adult dogs (Mayer 2010). Right and left medial lymph nodes were not different in size.
^cIn 7- to 12-week-old healthy Beagle puppies (Stander 2010).
^dIn 53 clinically normal puppies between 4 and 6 week-old (Krol and O'Brien 2012).
^eIn 10 adult cats without clinical evidence of abdominal disease (Schreurs 2008). These nodes were identified in more than 50% of the cats.
*Depending on dog size.

De la même façon, certaines valeurs normales de nœuds lymphatiques sont évoquées pour le scanner mais, comme pour l'échographie avec des fourchettes à nouveau larges (Schwarz et Saunders 2011). L'évaluation actuelle de l'adénomégalie d'un nœud lymphatique par imagerie se fait donc selon l'expérience de l'imageur en prenant en compte le contexte clinique de l'animal.

Mesurer la taille des lésions comme diagnostic de rechute, avec des cytoponctions non réalisées sur tous les chiens de l'étude, peut également s'avérer insuffisant potentiellement. En effet, en reprenant le diagnostic différentiel du lymphome (Tableau I), on s'aperçoit qu'il y a d'autres causes d'adénomégalie, même si compte tenu du diagnostic de lymphome, celui-ci est fortement suspecté. Une suggestion permettant d'évaluer au mieux l'efficacité du traitement en s'affranchissant des mesures et plus diagnostic qu'un examen d'imagerie pur serait pour la réalisation de PET-CT pour le suivi des patients comme ce qui est fait en médecine humaine. Des études ont tenté l'utilisation du ¹⁸F-fluoro-D-glucose (¹⁸FDG) couplé au PET-CT permet de visualiser les organes ayant une forte fixation de glucose comme les tumeurs, consommant plus de glucose. Les résultats semblent prometteurs même si encore assez anecdotiques pour le lymphome canin avec une bonne fixation au niveau des nœuds lymphatiques mais les résultats sont plus aléatoires concernant la fixation au niveau du foie et de la rate (Randall 2016). Néanmoins, son usage dans le suivi des patients pourrait s'avérer difficile en médecine vétérinaire, cet examen nécessitant chez le chien des anesthésies à répétition ainsi qu'un certain coût financier pour les propriétaires. Il n'existe également aucune TEP également

disponible en médecine vétérinaire en France actuellement. Une autre alternative serait d'évaluer la réponse des chiens au traitement par cytoponction des nœuds lymphatiques (Marconato et al. 2014). En effet, la morphologie des cellules peut facilement traduire de la rémission des patients et reste un examen peu invasif, peu coûteux et doté d'une bonne sensibilité comme nous avons pu le voir dans la partie bibliographique. La réalisation de cytoponctions pourrait donc être ajoutée au suivi des patients suite à l'administration d'un traitement afin d'en évaluer l'efficacité.

Le design de l'étude n'a également pas été optimal pour rechercher l'efficacité du traitement entrepris car les mesures de dosimétrie nécessitaient des nœuds lymphatiques de taille supérieure à 1 cm pour être effectués, ne poussant ainsi pas l'équipe à exploiter au mieux une association chimiothérapie-RIT. Il aurait pu être intéressant pour l'efficacité d'utiliser la RIT en traitement de consolidation de la réponse clinique après une induction complète avec plusieurs séances de chimiothérapie. En effet, dans cette optique-là, comme on a pu le voir, l'AMM du ZEVALIN® a été élargie en médecine humaine en tant que traitement de consolidation. Une étude clinique de phase III a permis de prolonger la survie sans progression, de permettre à un grand nombre de patients en rémission partielle d'être en rémission complète sans toxicité majorée (Morschhauser et al. 2008).

L'efficacité de la RIT semble prometteuse en termes de durée de survie post-diagnostic, combinée à la chimiothérapie. Toutefois, cette efficacité reste améliorable car elle ne semble pas suffisante en termes de durée de rémission, malgré cet effet biologique qui est pourtant mesurable. Nous pouvons nous interroger alors sur la possibilité d'augmentation de la dose de ⁹⁰Y-DOTA-10C6 utilisée pour la RIT. Pour cela, la détermination d'une DMT serait nécessaire et les premières observations semblent indiquer que cette dose serait de 185 MBq/m². Ainsi, l'augmentation de la dose injectée ne semble pas réalisable en pratique, des solutions seraient à étudier afin de limiter la toxicité médullaire. Toutes les précautions avaient été pourtant prises par l'équipe d'Oniris pour éviter la concentration des anticorps radiomarqués dans la moelle osseuse en vérifiant l'absence d'envahissement médullaire important par le myélogramme, ainsi que des études dosimétriques préalables au traitement de radioimmunothérapie. Une solution pour continuer à augmenter les doses tout en limitant la toxicité hématologique pourrait être l'utilisation de RIT fractionnée. Des résultats encourageants en termes d'efficacité ont été obtenus, notamment en ciblant le CD22 tout en ayant une toxicité hématologique acceptable (Morschhauser et al. 2010), (Lindén et al. 2005). Une autre possibilité serait d'utiliser un vecteur autre que le 10C6 qui se concentrerait davantage sur les sites CD22 des cellules tumorales, et un minimum sur les autres cellules, possédant une meilleure affinité pour les cellules tumorales. Par exemple, l'anticorps 5F8 développé en même temps que le 10C6 par l'équipe d'Oniris présente une plus grande affinité pour les cellules CD22 tumorales, mais est faiblement internalisant. Une autre possibilité serait de viser une autre cible, présente dans une

proportion encore plus élevée de LNH. Par exemple, en médecine humaine, le BETALUTIN® s'est développé, visant le CD37, semblant plus spécifiques des lymphocytes B matures et retrouvés dans un plus grand nombre de LNH que le CD22 (Tableau XVI).

Enfin, cette étude s'inscrit comme on a pu le voir également comme un modèle spontané de lymphome pour l'Homme. Plusieurs données permettent de le considérer comme un bon modèle. Historiquement, les animaux fréquemment utilisés pour les études précliniques étaient des modèles murins xéno greffés avec des lignées cellulaires établies, n'exprimant pas spontanément le cancer et ne permettant pas de tester les interactions entre les médicaments anticancéreux testés et le système immunitaire des patients. L'espèce canine est plus proche d'un point de vue phylogénétique et pathophysiologique de l'Homme que ne l'est la souris, l'occurrence des cancers et la réponse aux traitements est également plus comparable (Shearin et Ostrander 2010). Concernant plus précisément le DLBCL, des analogies phénotypiques et moléculaires du DLBCL entre l'homme et le chien ont été documentés par les anatomopathologistes de l'équipe AMaROC (Cancers Animaux, Modèles pour la Recherche en Oncologie Comparée) d'Oniris en partenariat avec le Dr Anne Moreau, responsable du service d'anatomopathologie du CHU de Nantes.

Les chiens de compagnie partagent également notre environnement avec nos modes de vie associés. Ils sont ainsi soumis aux mêmes polluants que nous comme les pesticides organochlorés par exemple potentiellement impliqués dans le développement de certains types tumoraux (Sévère et al. 2015). Enfin, le modèle spontané canin permet d'explorer certaines questions restant en suspens en médecine humaine, criblant ou repositionnant les médicaments plus rapidement que les essais cliniques de phase I/II menés chez l'Homme (Rowell, McCarthy, et Alvarez 2011). Ainsi, la durée de vie des chiens plus courte que celle de l'Homme et la progression rapide du DLBCL permettent d'obtenir des données sur le devenir des animaux plus rapidement qu'en humaine. La prise en charge thérapeutique du DLBCL est également moins codifiée qu'en médecine humaine, cela permet également d'inclure dans les essais cliniques des chiens naïfs de tout traitement ou de radioimmunothérapie, permettant d'éviter ainsi certaines résistances développées par les traitements précédents. Les études se font également dans un contexte clinique semblable aux études menées sur les humains.

Conclusion

La radioimmunothérapie est un traitement développé en médecine humaine offrant ainsi des perspectives prometteuses même si la toxicité sur le long terme inquiète certains cliniciens.

Le premier essai de radioimmunothérapie du lymphome canin, entrepris à Oniris et auquel notre travail a contribué, a permis de montrer à la fois l'existence d'un effet biologique (efficacité) sur le DLBCL canin et l'existence d'une toxicité. Nous avons pu dans ce travail analyser les conséquences cliniques et hématologiques de ce protocole de RIT sur les chiens d'un premier palier de dose puis sur les premiers chiens d'un deuxième palier.

En ce qui concerne la toxicité, les résultats s'avèrent comparables à ceux observés avec la RIT en médecine humaine, mais aucune DMT n'a pu être encore établie chez le chien. La toxicité à court terme est comparable à celle d'autres formes de traitements anticancéreux comme la chimiothérapie des lymphomes, elle est transitoire et semble donc acceptable chez le chien. Le risque d'aplasie médullaire sévère existe néanmoins et justifie la réalisation d'imagerie dosimétrique préalable. Le suivi de certains chiens pendant environ 2 ans après sortie de l'étude ne semble pas démontrer formellement d'autre toxicité à long terme mais possiblement une certaine fragilité de la moelle osseuse. Les résultats semblent ainsi globalement encourageants quant à la toxicité sur le long terme, pouvant répondre aussi, en tant que modèle préclinique pour l'Homme, à cette question qui se pose en médecine humaine. Toutefois, des études supplémentaires sur une plus grande cohorte de chiens seraient nécessaires pour l'affirmer.

Les résultats concernant l'efficacité observée chez les chiens de l'étude sont comparables à ceux démontrés pour des thérapies conventionnelles, les durées de rémission étant assez courtes. Toutefois, nos études ont été réalisées sur des lymphomes de phénotype agressif et les patients étaient tous au moins de stade clinique III comparé aux autres études où le stade clinique des animaux inclus n'est pas toujours précisé. De plus, les durées de survie médianes pour les paliers 1 et 2 sont respectivement de 594 jours et 534 jours post-diagnostic (sous-estimé avec un chien encore en vie à la fin de la thèse) et de 437 jours et 288 jours post-RIT. Ces valeurs sont élevées pour des chiens atteints de DLBCL. La survie globale des chiens de l'étude est même pour certains d'entre eux très augmentée par rapport à ce qui est décrit dans la littérature (35 mois maximum), la question d'utilisation de la radioimmunothérapie comme traitement qui agirait comme un « reset » pour les traitements ultérieurs semble donc se poser. Des études cliniques de phase II seraient alors nécessaires

pour démontrer pleinement l'efficacité de cette radioimmunothérapie chez le chien. Nous suggérons dans cet objectif d'utiliser la RIT en complément d'une phase d'induction complète de chimiothérapie afin de maximiser les chances de succès thérapeutique.

La RIT n'est pas encore à ce jour envisageable en routine comme traitement du lymphome chez l'animal, du fait de sa complexité, de la lourdeur de sa mise en œuvre et des incertitudes évoquées dans ce travail. Toutefois l'efficacité biologique observée en font un traitement potentiel qui présente l'intérêt d'un mode d'action différent de la chimiothérapie et donc de mécanismes de résistance distincts. Des recherches supplémentaires sur l'usage de la radioimmunothérapie seraient donc nécessaires pour confirmer et comparer sa place en tant que traitement initial ou en traitement de consolidation, ou étudier l'intérêt de RIT fractionnée s'il est démontré que les chiens développent peu d'anticorps comme c'est le cas en médecine humaine pour cette dernière option.

Étant donné la toxicité observée en particulier chez un chien du 2^e palier, il est probable qu'une augmentation des doses injectées sera difficile, même si le palier 2 n'a pas été mené à terme à ce jour. Il serait probablement préférable d'utiliser un anticorps plus fortement affin pour le CD22, ce qui devrait théoriquement augmenter l'efficacité antitumorale et abaisser la fixation non spécifique à la moelle osseuse et donc le risque d'aplasie pour une même dose de radiopharmaceutique.

Annexes

Annexe 1 : Critères du VCOG-CTCAE concernant les troubles de la MOH, métaboliques, gastro-intestinaux et urinaires (LeBlanc et al. 2021)

BLOOD/BONE MARROW	
Adverse Event	Grade
Packed cell volume (PCV)	1 Dog: 30%-<LLN Cat: 25%-<LLN
	2 Dog: 20-<30% Cat: 20-<25%
	3 Dog: 15-<20% Cat: 15-<20% Transfusion indicated
	4 Dog: <15% Cat: <15% Life threatening; urgent medical intervention indicated
5 Death	
Neutropenia	1500/ μ L-<LLN
Neutrophilia	1000-1499/ μ L 50 000-100 000/ μ L
Thrombocytopenia (no clinical bleeding)	100 000/ μ L-<LLN
Thrombocytopenia with clinical bleeding	50 000-99 000/ μ L
Other (specify, _____)	25 000-49 000/ μ L
	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; limiting self care ADL
	Moderate; minimal, local or non-invasive intervention indicated; limiting age appropriate ADL
	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated
	Life threatening bleeding prompting urgent medical intervention
	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
	Death

LLN, lower limit of normal.

BODY CAVITY	
Adverse Event	Grade
Abdominal pain	1 Mild pain
	2 Moderate pain; limiting ADL
	3 Severe pain; limiting ADL
	4 Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated
	5 Death
Ascites	Clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated
	Symptomatic; medical intervention indicated
	Severe symptoms; invasive intervention indicated
	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated
	Death

METABOLIC/LABORATORY				
Grade				
Adverse Event	1	2	3	4
Alkaline phosphatase (ALP), high	Cat: >ULN-1.25 x ULN	Cat: >1.25-1.5 x ULN	Cat: >1.5-2.0 x ULN	Cat: >2 x ULN
Alkalosis	pH > normal, but ≤ 7.5	–	pH > 7.5	Life-threatening consequences
Alanine aminotransferase (ALT), high	Dog: >ULN-1.5 x ULN Cat: >ULN-1.25 x ULN	Dog: >1.5-4.0 x ULN Cat: >1.25-1.5 x ULN	Dog: >4.0-10 x ULN Cat: >1.5-2.0 x ULN	Dog: >10 x ULN Cat: >2 x ULN
Amylase	>ULN-1.5 x ULN	>1.5-2.0 x ULN	>2.0-5 x ULN	>5 x ULN
Aspartate aminotransferase (AST), high	>ULN-1.5 x ULN	>1.5-2.0 x ULN	>2.0-10 x ULN	>10 x ULN
Bile acids, fasting (with normal bilirubin)	–	Values reported above normal reference interval	–	–
Bilirubin	>ULN-1.5 x ULN	>1.5-3.0 x ULN	>3.0-10 x ULN	>10 x ULN
BUN	>1-1.5 x baseline; >ULN-1.5 x ULN	>1.5-3 x baseline; >1.5-2.0 x ULN	>3 x baseline; >2.0-3 x ULN	>3 x ULN
Calcium, low	<ULN-8.0 mg/dL Ionized dog: <ULN-1.1 mmol/L Ionized cat: <ULN-0.9 mmol/L	<8.0-7.0 mg/dL Ionized dog: <1.1-1.0 mmol/L Ionized cat: <0.9-0.8 mmol/L	<7.0-6.0 mg/dL Ionized dog: <1.0-0.9 mmol/L Ionized cat: <0.8-0.7 mmol/L	<6.0 mg/dL Ionized dog: <0.9 mmol/L Ionized cat: <0.7 mmol/L
Calcium, high	>ULN-12.0 mg/dL Ionized: >ULN-1.5 mmol/L	>12.0-13.0 mg/dL Ionized: >1.5-1.6 mmol/L, mild clinical signs not requiring immediate intervention	>13.0 mg/dL Ionized: >1.6-1.8 mmol/L with clinical signs and/or sequelae requiring medical intervention; hospitalization indicated	Life-threatening, require immediate patient intervention
Creatine phosphokinase (CPK), high	>ULN-2.5 x ULN	>2.5-5 x ULN	>5-10 x ULN	>10 x ULN
Creatinine, high	>1-1.5 x baseline; >ULN-1.5 x ULN	>1.5-3 x baseline; >1.5-2.0 x ULN	>3 x baseline; >2.0-3 x ULN	>3 x ULN
Glucose, high	Dog: >ULN-160 mg/dL Cat: >ULN-200 mg/dL abnormal glucose above normal with no medical intervention needed	Dog: >160-250 mg/dL Cat: >200-250 mg/dL	Dog: >250-500 mg/dL Cat: >250-500 mg/dL	Dog: >500 mg/dL Cat: >500 mg/dL
Glucose, low	<ULN-55 mg/dL	<55-40 mg/dL	<40-30 mg/dL	<30 mg/dL
Potassium, high	>ULN-5.5 mmol/L	>5.5-6.0 mmol/L	>6.0-7.0 mmol/L	>7.0 mmol/L

GASTROINTESTINAL

Grade		2	3	4	5
Adverse Event	1				
Abdominal distention	Clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Clinical signs present; outpatient medical management indicated	Severe discomfort; limiting ADL; inpatient management indicated.	—	—
Definition: A disorder characterized by swelling of the abdomen.					
Appetite altered	Decreased appetite lasting ≤1 week	Decreased appetite lasting 1-2 weeks	Decreased appetite lasting >2 weeks	—	—
Definition: A disorder characterized by a loss of appetite/decreased interest in food.					
Anorexia	Complete anorexia lasting <48 h	Complete anorexia lasting 2-3 days	Anorexia of 3-5 days duration; associated with significant weight loss (≥10%) or malnutrition; IV fluids, tube feeding or force feeding indicated	Life-threatening consequences; TPN indicated; complete anorexia of >5 days duration	Death
Definition: A disorder characterized by a complete lack of food intake.					
Colitis	Asymptomatic, pathologic or radiologic findings only	Abdominal cramping/pain; mucus or blood in stool; outpatient medical intervention indicated; ≤5 days duration	Abdominal pain, fever, change in bowel habits, ileus, peritoneal signs; hospitalization indicated; >5 days duration	Life-threatening consequences (eg, perforation, bleeding, ischaemia, necrosis)	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the colon.					
Constipation	Occasional or intermittent symptoms; occasional use of stool softeners, laxatives, dietary modification or enema	Persistent symptoms with regular use of laxatives or enemas indicated	Symptoms interfering with ADL; obstipation with manual evacuation indicated	Life-threatening consequences (eg, obstruction, megacolon)	Death
Definition: A disorder characterized by irregular and infrequent or difficult evacuation of the bowels.					
Dehydration	Increased oral fluids indicated; dry mucous membranes; decreased skin turgor	Parenteral (IV or SC) fluids indicated <48 h	IV fluids indicated >48 h	Life-threatening (eg, haemodynamic collapse)	Death
Definition: A disorder characterized by excessive loss of water from the body.					
Diarrhoea	Decreased stool consistency or mild diarrhoea lasting ≤24 h that resolves with or without the use of medication and/or parenteral (IV or SC) fluids	Diarrhoea lasting longer than 24 h	Diarrhoea that requires hospitalization; interfering with ADL	Life-threatening (eg, haemodynamic collapse)	Death
Definition: A disorder characterized by frequent and watery bowel movements.					
Dysphagia	Symptomatic but able to eat regular diet	Symptomatic and altered eating/swallowing (eg, altered dietary habits, food consistency); parenteral (IV or SC) fluids indicated <48 h	Symptomatic and severely altered eating/swallowing (eg, inadequate oral caloric or fluid intake); IV fluids >48 h, tube feeding or PPN/TPN indicated	Life-threatening (eg, obstruction, perforation)	Death

(Continues)

GASTROINTESTINAL						
Adverse Event	Grade	1	2	3	4	5
Definition: A disorder characterized by difficulty in swallowing.						
Enteritis	Asymptomatic, pathologic or radiologic findings only	Abdominal pain/cramping; mucus or blood in stool; medical management indicated; Hospitalization ≤48 h indicated	Abdominal pain/cramping, fever, change in bowel habit with ileus; peritoneal signs; hospitalization >48 h indicated	Life-threatening (e.g. perforation, bleeding, ischaemia, necrosis)	Death	
Definition: A disorder characterized by inflammation of the small intestine.						
Esophagitis	Clinical or diagnostic observation only; ≤2 episodes of regurgitation in a 48-h period; medical management indicated	>2 episodes of regurgitation in a 48-h period; medical management indicated	Severe, recurrent symptoms; invasive intervention indicated (e.g. endoscopy, luminal dilation, gastrostomy tube feeding)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death	
Definition: inflammation of the oesophagus, including sequelae such as stricture; typically due to gastroesophageal reflux.						
Flatulence	Mild	Moderate	Severe	–	–	–
Definition: A disorder characterized by a state of excessive gas in the intestinal tract.						
Gastric dilatation, volvulus	–	Symptomatic; gastric dilatation without volvulus or malposition	Symptomatic; gastric dilatation and malposition; non-surgical intervention indicated	Life threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death	
Definition: Pathologic accumulation of gas and ingesta within gastric lumen, with or without gastric torsion or other malposition.						
Gastric ulceration	Clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Altered GI function; medical intervention indicated	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated; gastric perforation	Death	
Definition: A disorder characterized by a circumscribed, inflammatory and necrotic erosive lesion on the mucosal surface of the stomach.						
Ileus, GI	Asymptomatic, radiologic finding only	Symptomatic; altered GI function (e.g. altered dietary habits); parenteral (IV or SC) fluids indicated ≤48 h	Symptomatic and severely altered GI function; IV fluids, tube feedings or PPN/TPN indicated >48 h	Life-threatening consequences	Death	
Definition: A disorder characterized by failure of the ileum to transport intestinal contents.						
Incontinence, anal	Occasional	Daily	Interfering with ADL; operative intervention indicated	Permanent	Complications of anal incontinence that result in euthanasia	
Definition: A disorder characterized by inability to consciously control rectal evacuation.						
Megaesophagus	Clinical or diagnostic observation only; secondary to gastric dilatation; intervention not indicated except for underlying gastric complaint	Mild symptoms; minimal weight loss; medical management indicated	Symptomatic; clinically apparent weight loss; intervention such as gastrostomy tube feeding or hospitalization indicated	Severe symptoms; urgent intervention indicated	Death	

RENAL/GENITOURINARY		Grade				
Adverse Event	1	2	3	4	5	
Acute kidney injury (Modified International Renal Interest Society [IRIS] grade)	Creatinine \leq 1.6 mg/dL (140 μ mol/L) with increase of \geq 0.3 mg/dL from baseline	Creatinine 1.7-2.5 mg/dL (141-220 μ mol/L); fluid responsive oliguria/anuria within 48 h.	Creatinine 2.6-5.0 mg/dL (221-439 μ mol/L); fluid therapy (IV or SC) and/or renal diet indicated	> 5.1 (440 μ mol/L); renal replacement therapy (RRT) indicated	Death	
Definition: A disorder characterized by the acute renal parenchymal injury loss of renal function and is traditionally classified as pre-renal (low blood flow into kidney), renal (kidney damage) and post-renal causes (ureteral or bladder outflow obstruction).						
Chronic kidney disease (International Renal Interest Society [IRIS] stage)	Asymptomatic; blood creatinine persistently increasing with in RR and/or SDMA as below OR SDMA persistently > 14 μ g/dL	Mild clinical signs, blood creatinine and/or SDMA as below:	Transitional clinical signs, SC or enteral fluid therapy indicated; blood creatinine and/or SDMA as below	Uremic, life-sustaining measures required; blood creatinine and/or SDMA as below	Death	
Canine USG <1.030	<1.4 mg/dL (<125 μ mol/L); SDMA <18 μ g/dL	1.4-2.8 mg/dL (125-250 μ mol/L); SDMA 18-35 μ g/dL	2.9-5.0 mg/dL (251-440 μ mol/L); SDMA 36-54 μ g/dL	> 5.0 mg/dL (>440 μ mol/L); SDMA >54 μ g/dL	–	
Feline USG <1.035	<1.6 mg/dL (<140 μ mol/L); SDMA <18 μ g/dL	1.6-2.8 mg/dL (140-250 μ mol/L); SDMA 18-25 μ g/dL	2.9-5.0 mg/dL (251-440 μ mol/L); SDMA 26-38 μ g/dL	> 5.0 mg/dL (>440 μ mol/L); SDMA >38 μ g/dL	–	
Definition: A disorder characterized by gradual and usually permanent loss of kidney function resulting in renal failure.						
Cystitis (haematuria/pyuria included)	Asymptomatic; microscopic haematuria/pyuria, not requiring attributed drug discontinuation	Symptomatic; transient macroscopic haematuria; pain or antispasmodic medication indicated	Transfusion indicated; pain or antispasmodic medication; bladder irrigation indicated; requiring attributed drug discontinuation	Catastrophic bleeding; non-elective intervention indicated	Death	
Definition: A disorder characterized by inflammation of the bladder which is not caused by an infection of the urinary tract.						
Glucosuria	Present but transient (<2 weeks)	Prolonged (>2 weeks)	–	–	–	

Definition: A disorder characterized by the excretion of glucose in the urine.				
Haemoglobinuria	Present	–	–	–
Incontinence, urinary	Occasional (eg, with coughing, sneezing, etc)	Spontaneous	Interfering with ADL; medical intervention indicated	Operative intervention indicated
Complications that result in euthanasia				
Definition: A disorder characterized by insufficient voluntary control over urination				
Obstruction, urinary	Asymptomatic; radiographic or endoscopic finding	Symptomatic without hydronephrosis or renal dysfunction; urinary catheter placement indicated	Symptomatic; altered organ function; hydronephrosis; operative intervention indicated	Life-threatening; organ failure
Death				
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of contents of the urinary tract.				
Ureteral obstruction	Clinical or diagnostic observation only; intervention not indicated	Partial obstruction; mild pyelectasia or ureteral dilation; medical management indicated	Symptomatic; moderate to severe pyelectasia or ureteral dilation; invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Death				
Definition: a mechanical or functional blockage of urine flow affecting one or both ureters or ureterovesicular junctions.				
Urethral obstruction	–	Partial or intermittent obstruction; medical management, indicated	Hospitalization, invasive intervention indicated (eg, indwelling catheterization, surgery, cystoscopy, voiding hydropropulsion, lithotripsy)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Death				
Definition: A mechanical or functional blockage of urine flow at the level of the urethra.				
Proteinuria	Urine protein/creatinine ratio 0.2-0.5 for dogs or 0.2-0.4 for cats	Urine protein/creatinine ratio > 0.5 for dogs or > 0.4 for cats but transient (< 14 days in duration)	Urine protein/creatinine ratio >0.5 for dogs or >0.4 for cats and prolonged ≥ 14 days duration)	–
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate the presence of excessive protein in the urine. It is predominantly albumin, but also globulin.				
Polyuria	–	Present: >50 mL/kg/day; not interfering with ADL	Present: >50 mL/kg/day; interfering with ADL	–
Definition: A disorder characterized by production of abnormally large volumes of dilute urine.				
Pollakiuria	Pet asks to be let out more frequently but <6 times/day; any change in frequency that lasts ≤2 days.	Pet asks to be let out 6-10 times/day; any change in frequency that lasts 2-5 days	Pet asks to be let out > 10 times/day; any change in frequency that lasts >5 days; interfering with ADL	–
Definition: A disorder characterized by frequent daytime urination.				
Pyometra	–	Metritis or open pyometra without fever; medical management indicated	Open or closed pyometra with fever; IV antimicrobial, operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Death				
Definition: purulent inflammation of the uterus caused by bacteria or other microbes.				
Stranguria	Minimal straining, attempts to urinate 1-3 times at a urination event, slightly reduced stream, signs persist up to 2 days	Moderate straining, attempts to urinate >3 times at a urination event, moderately reduced stream, signs persist 2-5 days; treatment indicated	Excessive straining, makes repeated attempts to urinate, severely reduced urine stream, signs persist >5 days; medical or surgical intervention required.	Life-threatening, urinary obstruction and post-renal failure result.

Commémoratifs :

- Aucun antécédent médical ou chirurgical

Anamnèse :

- Diagnostic d'un DLBCL après biopsie ganglionnaire : 9 mai 2018 lors d'une consultation pour polyadénomégalie de date d'apparition inconnue
- Bilan d'extension : DLBCL de stade IV *a minima* (atteinte du foie et de la rate, mais le myélogramme n'a pu être réalisé, le chien n'étant pas à jeun pour la sédation)
- Absence d'anomalie biochimique au diagnostic, discrète neutrophilie à $12,6.10^3/\mu\text{L}$ à la numération formule sanguine
- Traitements entrepris :
 - Protocole COPLA
 - Quatre cycles de maintenance entrepris entre deux et trois semaines après l'arrêt du traitement précédent
- Réponses aux traitements :
 - Rémission partielle avec des nœuds lymphatiques mandibulaires, préscapulaires et poplités de taille supérieure à 1 cm de diamètre après le protocole COPLA
 - Rémission partielle quasi complète avec persistance d'une adénomégalie du nœud lymphatique poplité droit après le premier cycle de maintenance
 - Rémission clinique ne pouvant être qualifiée de complète ou de partielle, du fait d'une normalisation de la taille des nœuds lymphatiques superficiels mais des images échographiques hépatiques compatibles avec une infiltration tumorale à la fin du second cycle de maintenance
 - Maladie stable suite au troisième cycle de maintenance, avec une adénomégalie des nœuds lymphatiques axillaires, préscapulaires et mandibulaires sans évolution tout au long du cycle. L'hypothèse d'un échappement à la chimiothérapie est soulevée
 - Maladie en progression suite au quatrième cycle de maintenance avec une augmentation de la taille des nœuds lymphatiques axillaires, préscapulaires et mandibulaires à la douzième séance, alors qu'ils étaient stables jusque-là. Volonté des propriétaires pour des raisons financières et éthiques de ne pas passer à une chimiothérapie plus agressive
- Effets secondaires aux traitements :
 - Diarrhées et vomissements répétés suite à la première séance d'induction, de grade 1 selon les critères établis par le VCOG (Annexe 1). Les traitements mis en place sont :

une injection de maropitant à la dose de 1 mg/kg en sous-cutané puis relais par voie orale pendant 5 jours, un antiacide avec de l'oméprazole à 1 mg/kg par voie orale une fois par jour pendant 5 jours, un pansement digestif avec du KEAL® (sucralfate) 2 sachets par voie orale 3 fois par jour pendant 5 jours et du SMECTA® (diosmectite) 1 sachet par voie orale trois fois par jour jusqu'à normalisation des selles.

- Mise en place d'un traitement préventif (SMECTA® 2 sachets par voie orale 2 fois par jour pendant 3 jours et du maropitant 1 mg/kg par voie intraveineuse avec un relai par voie orale pendant 2 jours) après chaque séance de chimiothérapie pour éviter des troubles similaires
 - Diarrhée profuse liquide et nauséabonde avec apparition de méléna de grade 3 selon les critères établis par le VCOG (Annexe 1) suite à la troisième séance d'induction. Une hospitalisation avec un traitement à base de sucralfate, oméprazole, et antibiothérapie ont été mis en place. Aucun ulcère gastrique n'a été mis en évidence à l'échographie abdominale. Les diarrhées se sont résolues sous 2-3 jours.
 - Aucune anomalie décelée à l'échocardiographie cardiaque suite à l'utilisation de doxorubicine
- Toxicité hématologique :
- Leucopénie de grade 1 ($3,0 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) lors de la quatrième séance d'induction, mise en place d'un traitement antibiotique
 - Lymphopénie légère à modérée ($0,5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ en valeur la plus basse) mise en évidence à partir du second cycle de maintenance
- Anomalies biochimiques : augmentation légère des PAL de grade 1 selon les critères établis par le VCOG (Annexe 1), probablement consécutive à l'usage de corticoïdes

Inclusion dans l'étude :

- Adénomégalie du nœud lymphatique poplité droit
- Exérèse ganglionnaire confirme le DLBCL avec expression du CD22 suffisante à l'histologie
- DLBCL de stade clinique III *a minima*, le myélogramme ne révélant aucune anomalie significative et aucune cytoponction splénique ou hépatique n'étant réalisée (d'aspect normal à l'échographie)
- Cytoréduction à la doxorubicine à la dose de 30 mg/m^2

Immuno-SPECT :

- Réalisée sans anomalie
- Hospitalisation en animalerie radioprotégée pendant 3 jours : diarrhée de grade 1 et cystite de grade 1 (urines teintées de sang) résolues sous traitement à base d'antibiotique SYNULOX®

(amoxicilline, acide clavulanique) à la dose de 12,5 mg/kg matin et soir et de pansement digestif avec de l'ULCAR® à la dose de 4 sachets lors de l'hospitalisation. JAHYA a du mal à faire ses besoins à l'intérieur étant une chienne très propre. De l'alprazolam est mis en place, JAHYA étant une chienne assez stressée

Radioimmunothérapie :

- ⁹⁰Y-DOTA-10C6 injecté à la dose de 185 MBq/m² (groupe A) sans anomalie
- Hospitalisation en animalerie radioprotégée pendant 3 jours : cystite de grade 2 (urines teintées de sang) résolues sous traitement à base d'antibiotique comme lors de l'immuno-SPECT et d'antispasmodique (SPASFON® 3 comprimés matin et soir pendant 3 jours). JAHYA a du mal à faire ses besoins à l'intérieur étant une chienne très propre. De l'alprazolam est mis en place, JAHYA étant une chienne assez stressée

Suivi post-RIT :

Suivi des nœuds lymphatiques

Nœud lymphatique	Inclusion : 29/04/2019	Semaine 1 : 04/06/2019	Semaine 6 : 12/07/2019	Semaine 7 : 18/07/2019	Semaine 10 : 05/08/2019	Mois 3 : 05/09/2019
Préscapulaire gauche	Non palpable	Non palpable				
Préscapulaire droit	Non palpable	Non palpable				
Poplité gauche	Non palpable	2 cm de diamètre	1,5 cm de diamètre	1,5 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable
Poplité droit	2,1 cm de diamètre	2 cm de diamètre	1,5 cm de diamètre	1,5 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable
Mandibulaire gauche	Non palpable	2 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Mandibulaire droit	Non palpable	2 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Axillaire gauche	Non palpable	Non palpable				
Axillaire droit	Non palpable	Non palpable				
Inguinal gauche	Non palpable	Non palpable				
Inguinal droit	Non palpable	Non palpable				

Nœud lymphatique	Mois 5 : 18/10/2019	Mois 6 : 02/12/2019
Préscapulaire gauche	Non palpable	1,5 cm de diamètre
Préscapulaire droit	Non palpable	Non palpable
Poplité gauche	Non palpable	Non palpable
Poplité droit	Non palpable	2 cm de diamètre
Mandibulaire gauche	Non palpable	Non palpable
Mandibulaire droit	Non palpable	Non palpable
Axillaire gauche	Non palpable	Non palpable
Axillaire droit	Non palpable	Non palpable
Inguinal gauche	Non palpable	Non palpable
Inguinal droit	Non palpable	Non palpable

- Maladie stable jusqu'à la 7^{ème} semaine (régression de la lésion cible inférieure à 30 %) post-RIT
- Réponse complète entre 10 semaines post-RIT et le 6^{ème} mois post-RIT

Suivi échographique

Nœuds lymphatiques	Inclusion : 29/04/19	RIT : 28/05/2019	Mois 1 : 25/06/2019	Mois 6 : 09/12/2019
Iléo-coliques	Non visualisé	Non visualisé	0,3 x 1,1 cm	2,8 cm d'épaisseur
Mésentériques	3,6 mm	4 mm d'épaisseur	0,3 x 1,5 cm	0,5 x 2,0 cm
Iliques	0,9 x 0,7 x 2,5 cm à gauche 0,7 x 1,9 cm à droite	0,7 x 0,8 x 2,6 cm à gauche 0,8 x 1,2 x 2,7 cm à droite	0,7 x 2,8 cm	1,3 x 2,6 cm
Hépatique	0,7 mm	Non visualisé	Non visualisé	0,3 x 0,6 cm
Splénique	Non visualisé	Non visualisé	Non visualisé	Non visualisé
Gastrique	Non visualisé	Non visualisé	Non visualisé	Non visualisé
Pancréatico-duodénal	Non visualisé	Non visualisé	Non visualisé	Non visualisé
Rénaux	Non visualisé	Non visualisé	Non visualisé	Non visualisé
Conclusion	Adénomégalie bilatérale des NL iliaques	Images échographiques stables	Images échographiques stables	Adénomégalie diffuse

Suivi tomodensitométrique

Nœuds lymphatiques	Mois 1 : 25/06/2019	Mois 3 : 05/09/2019	Mois 6 : 09/12/2019
Mésentériques crâniiaux	6,5 mm d'épaisseur	5,9 mm d'épaisseur	7,3 mm d'épaisseur
Iliques médiaux	5,1 mm d'épaisseur à gauche 9,5 mm d'épaisseur à droite	5,9 mm d'épaisseur à gauche 5,0 mm d'épaisseur à droite	18,8 mm d'épaisseur à gauche 10,8 mm d'épaisseur à droite
Hépatique	6,1 mm d'épaisseur	4,2 mm d'épaisseur	Non visualisé
Hypogastrique	3,7 mm d'épaisseur	2,6 mm d'épaisseur	9,8 mm d'épaisseur
Mandibulaires	4,2 mm d'épaisseur à gauche 4,7 mm d'épaisseur à droite	5,6 mm d'épaisseur à gauche 6,3 mm d'épaisseur à droite	7,6 mm d'épaisseur à gauche 9,6 mm d'épaisseur à droite
Rétropharyngiens médiaux	5,1 mm d'épaisseur à gauche	4,7 mm d'épaisseur à gauche	13,1 mm d'épaisseur à gauche

	6,2 mm d'épaisseur à droite	4,1 mm d'épaisseur à droite	10,0 mm d'épaisseur à droite
Préscapulaires	9,5 mm d'épaisseur à gauche Non identifiable	5,7 mm d'épaisseur à gauche 6,0 mm d'épaisseur à droite	9,1 mm d'épaisseur à gauche 10,6 mm d'épaisseur à droite
Axillaires	7,6 mm d'épaisseur à gauche 5,7 mm d'épaisseur à droite	6,8 mm d'épaisseur à gauche 3,9 mm d'épaisseur à droite	10,4 mm d'épaisseur à gauche 11,9 mm d'épaisseur à droite
Inguinaux	5,8 mm d'épaisseur à gauche 6,3 mm d'épaisseur à droite	5,5 mm d'épaisseur à gauche 4,3 mm d'épaisseur à droite	14,8 mm d'épaisseur à gauche 14,8 mm d'épaisseur à droite
Poplités	7,3 mm d'épaisseur à gauche 7,7 mm d'épaisseur à droite	8,3 mm d'épaisseur à gauche 8,0 mm d'épaisseur à droite	14,6 mm d'épaisseur à gauche 16 mm d'épaisseur à droite
Médiastinaux crâniens	Non visualisé	2,8 mm d'épaisseur	Non visualisé
Sus-sternaux	6,6 mm d'épaisseur	4,0 mm d'épaisseur	5,1 mm d'épaisseur
Conclusion	Absence d'adénomégalie, les nœuds lymphatiques restent dans les valeurs usuelles Particules en sédimentation dans l'uretère proximal et la vessie (sang ?/ cellules inflammatoires ?)	Images stables Normalisation des images urinaires	Adénomégalie des nœuds lymphatiques rétropharyngés, axillaires, inguinaux, iliaques médiaux et hypogastrique

- Présence de sédiments un mois post-RIT mais sans signes cliniques associés et les images sont normalisées au contrôle scanner deux mois après

Suivi biochimique

Biochimie	Inclusion :	RIT :	Semaine	Semaine	Semaine	Mois 1 :	Semaine	Semaine	Semaine 7 :	Mois 3 :	Mois 6 :	Valeurs usuelles
	29/04/2019	28/05/2019	1 :	2 :	3 :	28/06/2019	5 :	6 :	18/07/2019	05/09/2019	02/12/2019	
			04/06/2019	11/06/2019	18/06/2019		05/07/2019	12/07/2019				
Urée (g/L)	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2	0,3	0,4	0,3	0,4	0,4	0,2 – 0,6
Créatinine (mg/L)	7	8	9	8	9	8	13	9	8	9	6	0 – 12
PAL (U/L)	107	115	75	41	44	36	36	40	36	57	71	0 – 200
ALAT (U/L)	25	31	35	25	29	32	26	28	23	28	38	0 – 80
Albumine (g/L)	39	38	32	37	33	34	34	32	33	32	34	27 – 40
Protéines totales (g/L)	71	64	60	63	61	62	61	63	62	61	61	60 – 80

➤ Aucune anomalie significative

Suivi hématologique

Numération formule	Inclusion :	Immuno-SPECT :	RIT :	Semaine 1 :	Semaine 2 :	Semaine 3 :	Mois 1 :	Semaine 5 :	Semaine 6 :	Valeurs usuelles
	29/04/2019	13/05/2019	28/05/2019	04/06/2019	11/06/2019	18/06/2019	28/06/2019	05/07/2019	12/07/2019	
Globules rouges (10 ⁶ /μL)	7,3	6,7	7,8	7,4	7,5	7,5	7,1	6,7	6,4	5,5 – 8,5
Hémoglobine (g/L)	162	145	172	165	166	163	153	144	139	120 – 180
Hématocrite (%)	47	44	49	46	47	46	44	40	38	37 – 55
VGM (fL)	64,7	65,5	62,7	61,4	62,9	61,4	61,6	60,4	59,6	60,0 – 77,0
TCMH (pg)	22,2	21,5	22,2	22,2	22,1	21,8	21,6	21,6	21,8	19,5 – 24,5
CCMH (%)	34,2	32,9	35,4	36,1	35,1	35,5	35,1	35,7	36,5	32,0 – 36,0
Réticulocytes (10 ³ /μL)	48,2	52,5	54,3	47,6	45,9	50,0	43,2	24,0	19,2	0,0 – 80,0
Plaquettes (10 ³ /μL)	242	360	238	110	129	145	260	300	214	200 – 500
Globules blancs (10 ³ /μL)	14,9	12,1	13,5	8,2	11,9	10,0	15,3	12,6	17,0	6,0 – 17,0
Neutrophiles matures (10 ³ /μL)	13,2	10,0	11,2	6,4	9,8	8,1	13,1	9,2	15,4	3,0 – 11,5
Lymphocytes (10 ³ /μL)	0,5	0,6	0,5	1,0	0,7	0,6	0,8	1,0	0,7	1,0 – 4,8
Monocytes (10 ³ /μL)	0,8	0,2	0,7	0,3	0,4	0,5	0,3	0,5	0,0	0,1 – 1,3
Éosinophiles (10 ³ /μL)	0,0	0,6	0,3	0,3	0,6	0,4	0,5	0,8	0,2	0,1 – 1,2
Basophiles	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0 – 0,1

Numération formule	Semaine 7 : 18/07/2019	Mois 3 : 05/09/2019	Mois 6 : 02/12/2019	Valeurs usuelles
Globules rouges (10 ⁶ /μL)	6,6	7,4	7,6	5,5 – 8,5
Hémoglobine (g/L)	143	161	171	120 – 180
Hématocrite (%)	39	45	49	37 – 55
VGM (fL)	59,6	60,5	64,6	60,0 – 77,0
TCMH (pg)	21,7	21,7	22,5	19,5 – 24,5
CCMH (%)	36,5	35,9	34,9	32,0 – 36,0
Réticulocytes (10 ³ /μL)	30,3	11,9	66,8	0,0 – 80,0
Plaquettes (10 ³ /μL)	255	332	274	200 – 500
Globules blancs (10 ³ /μL)	13,6	11,4	13,0	6,0 – 17,0
Neutrophiles matures (10 ³ /μL)	10,6	7,9	9,1	3,0 – 11,5
Lymphocytes (10 ³ /μL)	1,2	1,7	1,1	1,0 – 4,8
Monocytes (10 ³ /μL)	0,5	0,5	1,3	0,1 – 1,3
Éosinophiles (10 ³ /μL)	0,5	0,7	0,9	0,1 – 1,2
Basophiles	0,0	0,0	0,1	0,0 – 0,1

- Diminution légère des plaquettes entre 1 et trois semaines post-RIT, de grade 1 selon la classification de l'OMS
- Lymphopénie légère transitoire entre deux semaines et un mois post-RIT et ponctuellement en semaine 6 post-RIT

Suivi post-étude :

- Mise en place à nouveau d'un protocole COPLA
 - Efficacité : réponse complète suite à la mise en place du traitement ne nécessitant pas de chimiothérapie pendant presque deux mois
 - Effets secondaires : choc septique après la seconde séance d'induction, diarrhée de grade 1 après la troisième séance de chimiothérapie, gastro-entérite de grade 2.
 - Toxicité hématologie : thrombopénie de grade 3 après la seconde séance d'induction (49.10³/μL), leucopénie de grade 4 (0,4.10³/μL) après la seconde séance et 2 après la troisième (2,2.10³/μL), neutropénie de grade 4 (0,02.10³/μL) après la seconde séance et de grade 3 après la troisième (0,7.10³/μL). Identification d'un nadir deux semaines après chaque séance avec mise en place d'une antibiothérapie de prévention à base d'antibiotique (amoxicilline, acide clavulanique) pendant 5 jours. Lymphopénie sévère après la seconde séance à 0,3.10³/μL
 - Absence d'anomalie biochimique significative

- Deux cycles de maintenance sont réalisés à un moins d'intervalle entre chaque cycle sans doxorubicine
 - Effets secondaires : gastro-entérite de grade 2 résolue sous traitement, syndrome fébrile paranéoplasique après la dernière injection du second cycle de maintenance résolu sous traitement à base de paracétamol, fluidothérapie et antibiotique
 - Rechute du lymphome 15 jours après la dernière injection avec polyadénomégale des nœuds lymphatiques mandibulaires, poplités et préscapulaires
- Essai d'un traitement à base de mitoxantrone permettant une stabilisation de la maladie pendant deux semaines
- Deux séances à base de vincristine et cyclophosphamide sont mises en place à un mois d'intervalle
 - Adénomégalie persistance
 - Distension de l'abdomen par hépatomégalie
 - Découverte d'une hypercalcémie paranéoplasique
 - Effets secondaires : syndrome fébrile paranéoplasique, diarrhée sanguinolente de grade 3 résolu sous traitement antibiotique, fluidothérapie, et symptomatique
- Arrêt des traitements de chimiothérapie face à l'échappement de JAHYA avec poursuite des corticoïdes jusqu'à sa fin de vie (13 avril 2021)
- Survie globale estimée à presque 3 ans après diagnostic et presque 2 ans après la radioimmunothérapie

Commémoratifs :

- Aucun antécédent médical ou chirurgical

Anamnèse :

- Diagnostic d'un DLBCL par son vétérinaire traitant le 24 août 2019 suite à une biopsie ganglionnaire
- Pas de traitement de polychimiothérapie entrepris, pour raisons financières
- Mise en place d'un traitement à base de corticoïdes jusqu'à la consultation à Oniris pour une potentielle inclusion

Inclusion dans l'étude :

- Polyadénomégalie généralisée
- Diagnostic d'un DLBCL positif au CD22 par immunohistochimie, d'après la biopsie ganglionnaire d'août 2019
- DLBCL de stade clinique IV d'après la classification de l'OMS (envahissement tumoral de la rate)
- Bilan d'extension radiographique positif avec adénomégalie du nœud lymphatique sus-sternal
- Augmentation légère de l'activité des PAL (305 U/L) de grade 1 probablement dues à la corticothérapie
- Légère lymphopénie à $0,6.10^3/\mu\text{L}$ à la numération formule sanguine

Immuno-SPECT :

- Réalisée sans anomalie
- Hospitalisation en animalerie radioprotégée pendant 3 jours sans anomalie. De l'alprazolam est mis en place, JUNE étant une chienne assez stressée.

Radioimmunothérapie :

- ^{90}Y -DOTA-10C6 injecté à la dose de $185 \text{ MBq}/\text{m}^2$ (groupe A) sans anomalie
- Hospitalisation en animalerie radioprotégée pendant 3 jours : cystite de grade 2 (urines teintées de sang) avec légère hyperthermie ($39,5 \text{ }^\circ\text{C}$) résolues sous traitement à base d'antibiotique (SYNULOX® 500 mg (amoxicilline, acide clavulanique) à la dose de 12,5 mg/kg matin et soir pendant 15 jours) et d'antispasmodique (SPASFON® à la dose de 5,5 mg/kg matin et soir pendant 3 jours). JUNE a du mal à faire ses besoins à l'intérieur étant une chienne très propre. Épisode de diarrhée et vomissement de grade 1 résolu sous traitement

symptomatique (maropitant 1 mg/kg et diosmectite). Anorexie de 36 heures de grade 1 d'après les critères établis par le VCOG (Annexe 1) suite aux vomissements. De l'alprazolam est mis en place, JUNE étant une chienne assez stressée.

Suivi post-RIT :

Suivi des nœuds lymphatiques

Nœud lymphatique	Inclusion : 10/09/2019	Immuno-SPECT : 16/09/2019	RIT : 07/10/2019	Semaine 1 : 15/10/2019	Semaine 2 : 22/10/2019	Semaine 3 : 29/10/2019
Préscapulaire gauche	5 cm de diamètre	2 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Préscapulaire droit	5 cm de diamètre	2 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Poplitée gauche	4 cm de diamètre	2 cm de diamètre	2 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Poplitée droite	4 cm de diamètre	2 cm de diamètre	2 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Mandibulaire gauche	2 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Mandibulaire droit	2 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Axillaire gauche	2 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Axillaire droit	2 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Inguinal gauche	3 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Inguinal droit	3 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable

Nœud lymphatique	Semaine 5 : 12/11/2019	Semaine 6 : 19/11/2019	Mois 2 : 06/12/2019	Mois 3 : 16/01/2020	Mois 6 : 26/05/2020 (décalé)	Mois 9 : 26/06/2020
Préscapulaire gauche	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	2 cm de diamètre
Préscapulaire droit	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	2 cm de diamètre
Poplitée gauche	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	2,5 cm de diamètre
Poplitée droite	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	2,5 cm de diamètre
Mandibulaire gauche	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	1,5 cm de diamètre
Mandibulaire droit	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	1,5 cm de diamètre
Axillaire gauche	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Axillaire droit	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Inguinal gauche	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Inguinal droit	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable

➤ Rémission complète pendant 9 mois post-RIT

Suivi échographique

Nœuds lymphatiques	Inclusion : 10/09/2019	Immuno-SPECT : 16/09/2019	Mois 6 : 26/05/2020
Iléo-coliques	2 x 6 cm	Non visualisés	1 cm de diamètre
Mésentériques	1 x 1 cm	2,8 x 0,6 x 0,5 cm	0,7 cm d'épaisseur
Iliques	5 x 2 cm	1,1 x 3,5 x 1,6 cm	1 cm de diamètre
Hépatique	0,8 x 1,5 cm	Non visualisé	0,6 cm d'épaisseur
Splénique	Non visualisé	0,3 x 1,5 x 0,3 cm	2,5 cm de diamètre
Gastrique	Non visualisé	Non visualisé	2 cm de diamètre
Pancréatico-duodénal	Non visualisé	0,5 x 0,5 x 0,9 cm	< 1 cm de diamètre
Rénaux	Non visualisé	Non visualisé	< 1 cm de diamètre

Conclusion	Polyadénomégalie généralisée, rate léopardée	Normalisation des nœuds lymphatiques et des images spléniques avec un parenchyme homogène	Absence d'anomalie
-------------------	--	---	--------------------

Suivi tomодensitométrique

Nœuds lymphatiques	Inclusion : 27/09/2019	Mois 1 : 05/11/2019	Mois 3 : 16/01/2020	Mois 9 : 26/06/2020
Mésentériques crâniens	6,7 mm d'épaisseur	5,9 mm d'épaisseur	5,5 mm d'épaisseur	6,8 mm d'épaisseur
Iliques médiaux	5,1 mm d'épaisseur à gauche 7,0 mm d'épaisseur à droite	5,9 mm d'épaisseur à gauche 5,0 mm d'épaisseur à droite	5,1 mm d'épaisseur à gauche 5,1 mm d'épaisseur à droite	9,3 mm d'épaisseur à gauche 9,6 mm d'épaisseur à droite
Hépatique	6,2 mm d'épaisseur	4,2 mm d'épaisseur	3,7 mm d'épaisseur	6,5 mm d'épaisseur
Hypogastrique	2,6 mm d'épaisseur	2,6 mm d'épaisseur	2,9 mm d'épaisseur	5,8 mm d'épaisseur
Mandibulaires	7,1 mm d'épaisseur à gauche 5,6 mm d'épaisseur à droite	5,6 mm d'épaisseur à gauche 6,3 mm d'épaisseur à droite	5,9 mm d'épaisseur à gauche 5,2 mm d'épaisseur à droite	12,3 mm d'épaisseur à gauche 11,5 mm d'épaisseur à droite
Rétropharyngiens médiaux	5,6 mm d'épaisseur à gauche 5,0 mm d'épaisseur à droite	4,7 mm d'épaisseur à gauche 4,1 mm d'épaisseur à droite	5,8 mm d'épaisseur à gauche 5,2 mm d'épaisseur à droite	11,3 mm d'épaisseur à gauche 11,2 mm d'épaisseur à droite
Préscapulaires	4,9 mm d'épaisseur à gauche 5,3 mm d'épaisseur à droite	5,7 mm d'épaisseur à gauche 6,0 mm d'épaisseur à droite	6,7 mm d'épaisseur à gauche 5,5 mm d'épaisseur à droite	12,9 mm d'épaisseur à gauche 11,5 mm d'épaisseur à droite
Axillaires	4,8 mm d'épaisseur à gauche	6,8 mm d'épaisseur à gauche	5,3 mm d'épaisseur à gauche	8,6 mm d'épaisseur à gauche

	5,5 mm d'épaisseur à droite	3,9 mm d'épaisseur à droite	4,4 mm d'épaisseur à droite	7,6 mm d'épaisseur à droite
Inguinaux	5,6 mm d'épaisseur à gauche 3,6 mm d'épaisseur à droite	5,5 mm d'épaisseur à gauche 4,3 mm d'épaisseur à droite	4,3 mm d'épaisseur à gauche 3,9 mm d'épaisseur à droite	9,6 mm d'épaisseur à gauche 5,5 mm d'épaisseur à droite
Poplités	8,2 mm d'épaisseur à gauche 8,6 mm d'épaisseur à droite	8,3 mm d'épaisseur à gauche 8,0 mm d'épaisseur à droite	7,5 mm d'épaisseur à gauche 8,0 mm d'épaisseur à droite	15,7 mm d'épaisseur à gauche 18,8 mm d'épaisseur à droite
Médiastinaux crâniens	3,6 mm d'épaisseur	2,8 mm d'épaisseur	2,3 mm d'épaisseur	5,3 mm d'épaisseur
Sus-sternaux	2,7 mm d'épaisseur	4,0 mm d'épaisseur	3,9 mm d'épaisseur	5,7 mm d'épaisseur
Conclusion	Absence de signes tomodensitométriques en faveur d'un lymphome	Absence de signes tomodensitométriques en faveur d'un lymphome	Absence de signes tomodensitométriques en faveur d'un lymphome	Hypertrophie des nœuds lymphatiques superficiels, thoraciques, abdominaux et splénomégalie hétérogène diffuse avec quelques plages hypoéchogènes

Suivi biochimique

Biochimie	Inclusion : 10/09/2019	RFT : 07/10/2019	Semaine 1 : 15/10/2019	Semaine 2 : 22/10/2019	Semaine 3 : 29/10/2019	Valeurs usuelles
Urée (g/L)	0,4	0,3	0,3	0,3	0,4	0,2 – 0,6
Créatinine (mg/L)	5	8	10	8	10	0 – 12
PAL (U/L)	305	159	42	81	81	0 – 200
ALAT (U/L)	100	34	15	21	20	0 – 80
Albumine (g/L)	35	36	28	37	36	27 – 40
Protéines totales (g/L)	63	60	63	60	64	60 – 80

Biochimie	Mois 1 : 05/11/2019	Semaine 5 : 12/11/2019	Semaine 6 : 19/11/2019	Mois 2 : 06/12/2019	Mois 3 : 16/01/2020	Mois 9 : 26/06/2020	Valeurs usuelles
Urée (g/L)	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,2	0,2 – 0,6
Créatinine (mg/L)	12	13	13	11	12	10	0 – 12
PAL (U/L)	36	34	33	61	36	36	0 – 200
ALAT (U/L)	10	21	19	22	19	18	0 – 80
Albumine (g/L)	27	29	30	35	30	33	27 – 40
Protéines totales (g/L)	64	65	65	57	52	57	60 – 80

➤ Légère hypoprotéinémie apparue à partir de 2 mois post-RIT

Suivi hématologique

Numération formule	Inclusion : 10/09/2019	RIT : 07/10/2019	Semaine 1 : 15/10/2019	Semaine 2 : 22/10/2019	Semaine 3 : 29/10/2019	Valeurs usuelles
Globules rouges (10 ⁶ /μL)	6,6	6,6	7,6	8,0	8,4	5,5 – 8,5
Hémoglobine (g/L)	141	141	163	171	177	120 – 180
Hématocrite (%)	38	39	45	47	50	37 – 55
VGM (fL)	58,5	59,7	60,0	59,0	60,2	60,0 – 77,0
TCMH (pg)	21,5	21,5	21,5	21,5	21,2	19,5 – 24,5
CCMH (%)	36,7	36,0	35,9	36,4	35,2	32,0 – 36,0
Réticulocytes (10 ³ /μL)	56,4	22,3	90,8	63,0	71,0	0,0 – 80,0
Plaquettes (10 ³ /μL)	288	344	361	312	309	200 – 500
Globules blancs (10 ³ /μL)	9,3	6,3	6,8	7,8	8,7	6,0 – 17,0
Neutrophiles matures (10 ³ /μL)	8,2	4,2	4,8	4,9	5,8	3,0 – 11,5
Lymphocytes (10 ³ /μL)	0,6	1,2	0,9	1,7	1,2	1,0 – 4,8
Monocytes (10 ³ /μL)	0,0	0,4	0,1	0,2	0,2	0,1 – 1,3
Éosinophiles (10 ³ /μL)	0,0	0,3	0,6	0,7	0,8	0,1 – 1,2
Basophiles	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0 – 0,1

Numération formule	Mois 1 : 05/11/2019	Semaine 5 : 12/11/2019	Semaine 6 : 19/11/2019	Mois 2 : 06/12/2019	Mois 3 : 16/01/2020	Mois 9 : 26/06/2020	Valeurs usuelles
Globules rouges (10 ⁹ /μL)	7,4	8,3	9,0	9,2	6,9	8,7	5,5 – 8,5
Hémoglobine (g/L)	157	174	187	188	139	180	120 – 180
Hématocrite (%)	44	49	53	53	38	49	37 – 55
VGM (fL)	59,1	59,3	59,2	57,9	54,4	56,8	60,0 – 77,0
TCMH (pg)	21,1	21,1	20,8	20,5	20,1	20,7	19,5 – 24,5
CCMH (%)	35,7	35,5	35,2	35,3	36,9	36,4	32,0 – 36,0
Réticulocytes (10 ³ /μL)	20,8	48,7	43,1	32,2	34,0	28,7	0,0 – 80,0
Plaquettes (10 ³ /μL)	341	398	366	322	284	287	200 – 500
Globules blancs (10 ³ /μL)	7,5	8,6	8,0	7,9	8,6	10,1	6,0 – 17,0
Neutrophiles matures (10 ³ /μL)	4,7	5,2	5,2	5,0	5,6	6,7	3,0 – 11,5
Lymphocytes (10 ³ /μL)	1,4	1,8	1,1	1,7	1,7	1,9	1,0 – 4,8
Monocytes (10 ³ /μL)	0,5	0,3	0,2	0,2	0,3	0,2	0,1 – 1,3
Éosinophiles (10 ³ /μL)	0,8	0,7	0,9	0,6	0,7	1,1	0,1 – 1,2
Basophiles	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0 – 0,1

- Légère lymphopénie à 0,9.10³/μL une semaine post-RIT rétablie au contrôle suivant

Suivi post-étude :

- Protocole CHOP mis en place. Le nombre de séance exact n'est pas connu, n'ayant pu obtenir les informations détaillées après la troisième séance d'induction. Nous savons cependant que la chimiothérapie a été interrompue peu de temps après pour raisons personnelles de la propriétaire.
 - Régression des nœuds lymphatiques, dans les valeurs usuelles à partir de la seconde séance de chimiothérapie
 - Effets secondaires : vomissements et diarrhée de grade 1 résolus spontanément 48 heures après la seconde séance d'induction
 - Neutropénie de grade 2 (1,2.10³/μL) et leucopénie de grade 1 au moment où aurait dû avoir lieu la troisième séance de chimiothérapie

Suivi hématologique post-étude

Numération formule	03/07/2020	10/07/2020	Valeurs usuelles
Globules rouges (10 ⁶ /μL)	8,0	7,5	5,5 – 8,5
Hémoglobine (g/L)	163	157	120 – 180
Hématocrite (%)	47	44	37 – 55
VGM (fL)	59,4	58,2	60,0 – 77,0
TCMH (pg)	20,5	20,9	19,5 – 24,5
CCMH (%)	34,5	35,9	32,0 – 36,0
Réticulocytes (10 ³ /μL)	8,0	18,0	0,0 – 80,0
Plaquettes (10 ³ /μL)	306	219	200 – 500
Globules blancs (10 ³ /μL)	7,0	3,3	6,0 – 17,0
Neutrophiles matures (10 ³ /μL)	3,9	1,2	3,0 – 11,5
Lymphocytes (10 ³ /μL)	1,8	1,4	1,0 – 4,8
Monocytes (10 ³ /μL)	1,4	0,4	0,1 – 1,3
Éosinophiles (10 ³ /μL)	0,0	0,3	0,1 – 1,2
Basophiles	0,0	0,0	0,0 – 0,1

- Un traitement corticoïdes a été mis en place d'octobre 2021 jusqu'à son décès le 11 janvier 2022. Sa survie globale est donc estimée à environ 2,5 post-diagnostic et 2 ans et 3 mois post-RIT.

Commémoratifs :

- Aucun antécédent médical ou chirurgical

Anamnèse :

- Diagnostic d'un DLBCL le 26 avril 2019 de stade IV *a minima*, le myélogramme n'étant pas interprétable. Un protocole COPLA est mis en place permettant une rémission clinique complète de 4 mois mais ayant plusieurs effets secondaires
 - Diminutions modérées à sévères des granulocytes neutrophiles ($4,2.10^3/\mu\text{L}$ le 26 juin 2019)
 - Cystite hémorragique suite à l'administration de cyclophosphamide, de grade 2 selon les critères établis par le VCOG (Annexe 1)
 - Ulcères gastro-intestinaux de grade 2 suite à l'administration de corticoïdes motivant leur arrêt
 - Anorexie de grade 1 après chaque séance de chimiothérapie
 - Début de cardiomyopathie dilatée motivant l'arrêt de la doxorubicine
- Mise en place d'un second protocole COPLA suite à la rechute en remplaçant le cyclophosphamide et la doxorubicine par du chlorambucil. La durée de rémission complète est évaluée à 1 mois

Inclusion dans l'étude :

- Polyadénomégalie généralisée
- DLBCL de stade clinique V selon la classification de l'OMS (envahissement médullaire inférieur à 5 % au myélogramme)
- DLBCL CD22 + suite à l'examen par cytométrie en flux et immunohistochimie
- Cardiomyopathie dilatée débutante mise en évidence avec une distance E-S augmentée à 7,1 mm et augmentation de la sphéricité cardiaque
- Légère thrombocytose et diminution des leucocytes, de grade 0 selon la classification de l'OMS à la numération formule
- Hypoprotéïnémie modérée à 48 g/L mise en évidence à la biochimie sanguine

Immuno-SPECT :

- Réalisée sans anomalie
- Hospitalisation en animalerie radioprotégée pendant 3 jours sans anomalie. Du ZYLKENE® est mis en place, TAYTH étant un chien assez stressé

Radioimmunothérapie :

- ⁹⁰Y-DOTA-10C6 injecté à la dose de 185 MBq/m² (groupe A) sans anomalie
- Hospitalisation en animalerie radioprotégée pendant 3 jours sans anomalie. Du ZYLKENE® est mis en place, TAYTH étant un chien assez stressé

Suivi post-RIT :

Suivi des nœuds lymphatiques

Nœud lymphatique	Inclusion : 02/12/2019	Immuno-SPECT : 07/01/2020	RIT : 28/01/2020	Semaine 1 : 03/02/2020	Semaine 2 : 12/02/2020
Préscapulaire gauche	2 cm de diamètre	/	/	/	/
Préscapulaire droit	2 cm de diamètre	Non palpable	2 cm de diamètre	Non palpable	3,8 cm de diamètre
Poplité gauche	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Poplité droit	2 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	Non palpable	3 cm de diamètre
Mandibulaire gauche	4 cm de diamètre	Non palpable	3 cm de diamètre	2 cm de diamètre	3,7 cm de diamètre
Mandibulaire droit	2 cm de diamètre	Non palpable	2 cm de diamètre	1,5 cm de diamètre	3,3 cm de diamètre
Axillaire gauche	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Axillaire droit	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Inguinal gauche	2 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Inguinal droit	2 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable

- Rémission partielle une semaine post-RIT, durée de rémission évaluée à une semaine
- Lymphome en progression deux semaines post-RIT

Suivi biochimique

Biochimie	Inclusion : 02/12/2019	Immuno-SPECT : 07/01/2020	RIT : 28/01/2020	Semaine 1 : 03/02/2020	Semaine 2 : 12/02/2020	Valeurs usuelles
Urée (g/L)	0,5	0,6	0,6	0,6	0,4	0,2 – 0,6
Créatinine (mg/L)	12	13	11	10	12	0 – 12
PAL (U/L)	113	146	101	100	93	0 – 200
ALAT (U/L)	42	32	45	41	56	0 – 80
Albumine (g/L)	28	26	28	28	27	27 – 40
Protéines totales (g/L)	48	47	51	49	47	60 – 80

- Hypoprotéïnémie persistante tout au long de l'étude. Une analyse urinaire a révélé une protéinurie (+++ à la bandelette urinaire) et un RPCU de 1,08 (normalement inférieur à 0,5) mais une SDMA dans les valeurs usuelles à 13 µg/dL au contrôle une semaine post-RIT. Des débris de cristaux de PAM sont observés. Néanmoins, le RPCU peut être augmenté sans qu'il y ait maladie rénale chronique en cas d'inflammation, d'infection urinaire ou lorsque les urines sont contaminées par du sang ce qui est le cas des urines de TAYTH ce jour-là (Orbio Laboratoire s. d.). Un ECBU a été envoyé pour les urines et est revenu négatif et il n'y avait pas non plus de bactéries observées par le vétérinaire traitant après analyse cytologique du culot urinaire. De plus, au contrôle la semaine suivante, la protéinurie était persistante à la

bandelette urinaire (+++) mais le RPCU était dans les valeurs usuelles à 0,5 et aucune anomalie n'était visible à l'examen du culot urinaire.

Suivi hématologique

Numération formule	Inclusion : 02/12/2019	Immuno- SPECT : 07/01/2020	RIT : 28/01/2020	Semaine 1 : 03/02/2020	Semaine 2 : 12/02/2020	Valeurs usuelles
Globules rouges (10 ⁶ /μL)	6,1	5,6	6,3	6,3	5,6	5,5 – 8,5
Hémoglobine (g/L)	132	118	135	135	123	120 – 180
Hématocrite (%)	37	34	38	38	34	37 – 55
VGM (fL)	61,4	60,5	59,5	59,3	59,6	60,0 – 77,0
TCMH (pg)	21,7	21,2	21,3	21,4	21,8	19,5 – 24,5
CCMH (%)	35,4	35,0	35,8	36,0	36,6	32,0 – 36,0
Réticulocytes (10 ³ /μL)	71,6	7,2	37,4	12,6	49,6	0,0 – 80,0
Plaquettes (10 ³ /μL)	519	333	427	401	270	200 – 500
Globules blancs (10 ³ /μL)	5,9	4,0	7,8	7,7	7,2	6,0 – 17,0
Neutrophiles matures (10 ³ /μL)	3,5	2,3	4,5	4,1	4,5	3,0 – 11,5
Lymphocytes (10 ³ /μL)	1,5	1,1	1,4	2,0	1,4	1,0 – 4,8
Monocytes (10 ³ /μL)	0,7	0,1	0,6	0,2	0,4	0,1 – 1,3
Éosinophiles (10 ³ /μL)	0,2	0,2	0,9	0,6	0,7	0,1 – 1,2
Basophiles	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0 – 0,1

- Absence d'anomalie

Suivi post-étude

- Reprise des corticoïdes le 14 février 2020 par le vétérinaire traitant sans en informer les promoteurs de l'essai clinique
- Réalisation une semaine après d'une numération formule révélant une anémie de grade 1 selon la classification de l'OMS en cours de régénération
- Un amaigrissement marqué malgré un appétit conservé et une fonte musculaire en particulier au niveau des lombes motivent une consultation de TAYTH chez son vétérinaire traitant mettant en évidence à l'échographie abdominale des images en faveur d'un envahissement de la paroi du tube digestif, des ganglions abdominaux et de la rate.
- Euthanasie de TAYTH le 7 mars, soit une survie globale estimée à presque 1 anpost-diagnostic et 1,5 mois post-RIT

Commémoratifs :

- Ligaments croisés bilatéraux résolus médicalement et par ostéopathie et physiothérapie
- Retrait d'un lipome du flanc droit il y a quelques années

Anamnèse :

- Mise en évidence d'une adénomégalie le 21 novembre 2020 motivant la mise en place de corticoïdes avant de référer INDIA au service d'oncologie d'Oniris. Présence difficultés respiratoires, d'œdème facial et de vomissements
- Diagnostic d'un DLBCL de stade clinique IV selon la classification de l'OMS (envahissement tumoral du foie et de la rate). L'examen clinique le jour de l'inclusion révèle un animal amaigri
- DLBCL CD22 + par immunohistochimie et cytométrie en flux
- Mise en place de trois séances de chimiothérapie à base de vincristine ne provoquant pas de cytopénie.
- Effets secondaires suite à la corticothérapie : augmentation de la prise de boisson, prise de poids, polyphagie (« RCP du DERMIPRED® » s. d.)
- Augmentation de l'hémoglobine (210 g/L), du TCMH (36,1 pg), du CCMH (55,4 %), thrombocytose ($593.10^3/\mu\text{L}$) et leucocytose ($18.10^3/\mu\text{L}$) compatibles avec un plasma hyperlipémique
- Biochimie révèle une augmentation modérée des PAL de grade 1 à 2 compatible avec le traitement corticoïdes ainsi qu'une hypertriglycémie et une hypercholestérolémie compatibles avec sa prise de poids

Immuno-SPECT :

- Réalisée sans anomalie
- Hospitalisation en animalerie radioprotégée pendant 3 jours : diarrhée de grade 1 résolue sous traitement de soutien de la fonction digestive à base de KEAL® (sucralfate) 2 comprimés matin et soir, d'OMEPRAZOLE® (oméprazole) une gélule matin et soir, de l'ultralevure une gélule matin et soir, de la mirtazapine 2 comprimés par jour, un protecteur hépatique le ZENTONIL® 1 comprimé par jour.
- Deux séances de chimiothérapie entre l'immuno-SPECT et la RIT, la première à base de doxorubicine et la deuxième de vincristine et de cyclophosphamide, ne provoquant aucun effet secondaire clinique ou hématologique. Ces séances ont été utilisées pour la cytoréduction tumorale, la L-asparaginase étant en rupture de stock à ce moment-là de l'essai

Radioimmunothérapie :

- ⁹⁰Y-DOTA-10C6 injecté à la dose de 185 MBq/m² (groupe A) sans anomalie
- Hospitalisation en animalerie radioprotégée pendant 3 jours : diarrhée hémorragique et palpation abdominale tendue de grade 3 résolues sous smectite, antibiotique (métronidazole), maropitant et pansement gastrique.

Suivi post-RIT :

Suivi des nœuds lymphatiques

Nœud lymphatique	Inclusion : 03/12/2020	Exérèse : 07/12/2020	Suivi : 08/01/2021	Immuno-SPECT : 18/01/2021	Chimiothérapie : 05/02/2021	RIT : 16/03/2021	Jour 3 : 19/03/2021	Semaine 1 : 24/03/2021
Préscapulaire gauche	3 cm de diamètre	3 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	1,9 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Préscapulaire droit	3 cm de diamètre	3 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	2,3 cm de diamètre	1,5 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable
Poplité gauche	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	1,5 cm de diamètre	1,5 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable
Poplité droit	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	1,5 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable
Mandibulaire gauche	Non palpable	5 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	Non palpable	1,8 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable
Mandibulaire droit	2 cm de diamètre	5 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	Non palpable	1,6 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable
Axillaire gauche	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	1,2 cm de diamètre	1,8 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable
Axillaire droit	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	1,1 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable
Inguinal gauche	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	1,1 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable
Inguinal droit	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable

Nœud lymphatique	Semaine 2 : 31/03/2021	Semaine 3 : 07/04/2021	Mois 1 : 13/04/2021	Semaine 5 : 20/04/2021	Semaine 6 : 27/04/2021	Semaine 7 : 04/05/2021	Mois 2 : 11/05/2021
Préscapulaire gauche	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Préscapulaire droit	Non palpable	Non palpable	Non palpable	2,2 cm de diamètre	2 cm de diamètre	1,5 cm de diamètre	3 cm de diamètre
Poplité gauche	1,8 cm de diamètre	Non palpable	1,4 cm de diamètre	1,1 cm de diamètre	1,1 cm de diamètre	Non palpable	2,4 cm de diamètre
Poplité droit	1,3 cm de diamètre	Non palpable	1,2 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	Non palpable	1,5 cm de diamètre
Mandibulaire gauche	1,4 cm de diamètre	Non palpable	1,5 cm de diamètre	2,6 cm de diamètre	2,8 cm de diamètre	Non palpable	2,4 cm de diamètre
Mandibulaire droit	1,8 cm de diamètre	Non palpable	1,4 cm de diamètre	2,5 cm de diamètre	2,4 cm de diamètre	2 cm de diamètre	2,5 cm de diamètre
Axillaire gauche	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Axillaire droit	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Inguinal gauche	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Inguinal droit	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable

- Les valeurs des nœuds lymphatiques supérieures à 1 cm de diamètre n'ont pas été confirmées par le scanner au cours de l'étude
- Rémission complète pendant 2 mois

Suivi biochimique

Biochimie	Inclusion : 03/12/2020	Chimiothérapie : 14/12/2020	Suivi : 08/01/2021	Immuno-SPECT : 18/01/2021	Chimiothérapie : 02/02/2021	Chimiothérapie : 23/02/2021	RIT : 15/03/2021	Semaine 1 : 24/03/2021	Semaine 2 : 31/03/2021	Valeurs usuelles
Urée (g/L)	0,4	0,3	0,6	0,6	0,2	0,3	0,6	0,3	0,4	0,2 – 0,6
Créatinine (mg/L)	15	11	15	11	10	11	10	10	13	0 – 12
PAL (U/L)	563	128	251	513	493	957	338	1009	688	0 – 200
ALAT (U/L)	28	57	41	34	36	52	54	31	22	0 – 80
Albumine (g/L)	30	32	41	40	/	38	39	32	32	27 – 40
Protéines totales (g/L)	59	69	75	70	/	80	92	69	68	60 – 80

Biochimie	Semaine 3 : 07/04/2021	Mois 1 : 13/04/2021	Semaine 5 : 20/04/2021	Semaine 6 : 27/04/2021	Semaine 7 : 04/05/2021	Mois 2 : 11/05/2021	Valeurs usuelles
Urée (g/L)	0,4	0,4	0,3	0,4	0,3	0,3	0,2 – 0,6
Créatinine (mg/L)	11	13	11	13	12	13	0 – 12
PAL (U/L)	435	472	406	353	316	348	0 – 200
ALAT (U/L)	55	27	27	21	19	18	0 – 80
Albumine (g/L)	29	30	32	30	29	31	27 – 40
Protéines totales (g/L)	63	65	65	65	62	63	60 – 80

- Augmentation modérée à importante des PAL tout au long de l'étude (de grade minimum 1), de grade 3 une semaine post-RIT et de grade 2 deux semaines post-RIT

Suivi hématologique

Numération formule	Inclusion : 03/12/2020	Chimiothérapie : 14/12/2020	Chimiothérapie : 21/12/2020	Chimiothérapie : 28/12/2020	Suivi : 08/01/2020	Valeurs usuelles
Globules rouges (10 ⁶ /μL)	5,7	5,6	5,5	5,7	5,8	5,5 – 8,5
Hémoglobine (g/L)	132	154	141	139	210	120 – 180
Hématocrite (%)	36	35	35	36	38	37 – 55
VGM (fL)	63,3	62,6	63	62,9	65,1	60,0 – 77,0
TCMH (pg)	23,1	27,3	25,6	24,1	36,1	19,5 – 24,5
CCMH (%)	36,5	43,6	40,6	38,3	55,4	32,0 – 36,0
Réticulocytes (10 ³ /μL)	119,5	106,6	129,5	77,9	54,7	0,0 – 80,0
Plaquettes (10 ³ /μL)	435	280	484	488	593	200 – 500
Globules blancs (10 ³ /μL)	12,1	13,7	21,2	13,5	18	6,0 – 17,0
Neutrophiles matures (10 ³ /μL)	8	9,5	16,5	9,4	13,4	3,0 – 11,5
Lymphocytes (10 ³ /μL)	2,3	1,8	2,4	2,2	2,8	1,0 – 4,8
Monocytes (10 ³ /μL)	0,8	1,5	2,2	1,8	0,1	0,1 – 1,3
Éosinophiles (10 ³ /μL)	0,9	0,9	0,0	0,0	0,3	0,1 – 1,2
Basophiles	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0 – 0,1

Numération formule	Immuno-SPECT : 18/01/2021	Chimiothérapie : 02/02/2021	Scanner : 05/02/2021	Chimiothérapie : 23/02/2021	RIT : 16/03/2021	Valeurs usuelles
Globules rouges (10 ⁶ /μL)	5,8	5,5	4,2	6	5,7	5,5 – 8,5
Hémoglobine (g/L)	137	129	99	161	190	120 – 180
Hématocrite (%)	38	35	26,7	40	38	37 – 55
VGM (fL)	65,6	64,2	63,7	65,6	66,8	60,0 – 77,0
TCMH (pg)	23,6	23,4	23,6	26,7	33,5	19,5 – 24,5
CCMH (%)	36	36,4	37,1	40,8	50,1	32,0 – 36,0
Réticulocytes (10 ³ /μL)	54,6	29,2	4,2	27,7	38	0,0 – 80,0
Plaquettes (10 ³ /μL)	462	371	261	423	509	200 – 500
Globules blancs (10 ³ /μL)	11,4	8,8	6,7	9,4	14,7	6,0 – 17,0
Neutrophiles matures (10 ³ /μL)	8,2	6,6	4,9	5,6	9,4	3,0 – 11,5
Lymphocytes (10 ³ /μL)	2,2	1,6	1,3	1,7	1,9	1,0 – 4,8
Monocytes (10 ³ /μL)	0,2	0,3	0,3	0,4	1,2	0,1 – 1,3
Éosinophiles (10 ³ /μL)	0,0	0,2	0,2	0,2	0,4	0,1 – 1,2
Basophiles	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0 – 0,1

Numération formule	Semaine 1 : 24/03/2021	Semaine 2 : 31/03/2021	Semaine 3 : 07/04/2021	Mois 1 : 13/04/2021	Semaine 5 : 20/04/2021	Semaine 6 : 27/04/2021	Semaine 7 : 04/05/2021	Mois 2 : 11/05/2021	Valeurs usuelles
Globules rouges (10 ⁹ /μL)	6	5,9	5,8	5,7	6,1	6,1	6,4	6,2	5,5 – 8,5
Hémoglobine (g/L)	141	141	134	138	140	139	145	141	120 – 180
Hématocrite (%)	40	39	38	37	39	39	41	40	37 – 55
VGM (fL)	66,1	65,8	65,4	64,7	64,1	64,5	64,4	64	60,0 – 77,0
TCMH (pg)	23,3	23,8	23	24,2	23	22,8	22,7	22,6	19,5 – 24,5
CCMH (%)	35,3	36,2	35,2	37,4	35,8	35,4	35,2	35,3	32,0 – 36,0
Réticulocytes (10 ³ /μL)	32,6	29,7	30,3	29,1	45,8	51,2	78,7	67,9	0,0 – 80,0
Plaquettes (10 ³ /μL)	319	396	264	420	354	300	311	270	200 – 500
Globules blancs (10 ³ /μL)	8,8	8,5	8,0	8,9	10	12,6	9,0	8,6	6,0 – 17,0
Neutrophiles matures (10 ³ /μL)	5,8	6	5,2	6	6,4	9,3	5,7	5,8	3,0 – 11,5
Lymphocytes (10 ³ /μL)	1,2	0,9	1,4	1,9	2,7	2,0	1,8	1,5	1,0 – 4,8
Monocytes (10 ³ /μL)	0,4	0,4	0,7	0,4	0,3	0,3	0,5	0,7	0,1 – 1,3
Éosinophiles (10 ³ /μL)	1,1	0,9	0,6	0,5	0,6	0,6	0,5	0,3	0,1 – 1,2
Basophiles	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0 – 0,1

- Absence de cytopénie

Suivi post-étude :

- Mise en place d'un protocole CHOP
- Persistante d'une polyadénomégalie malgré le traitement, réponse partielle
- Épisode de syndrome fébrile paranéoplasique le **20 septembre 2021**, après 15 jours d'abattement. Les propriétaires décident de l'euthanasier.
- Survie globale évaluée à 10 mois post-diagnostic et 6 mois post-RIT

Suivi biochimique post-étude

Biochimie	18/05/2021	25/05/2021	01/06/2021	22/06/2021	Valeurs usuelles
Urée (g/L)	0,2	0,4	0,3	0,4	0,2 – 0,6
Créatinine (mg/L)	11	11	11	12	0 – 12
PAL (U/L)	1223	> 1810	> 1810	725	0 – 200
ALAT (U/L)	28	57	60	38	0 – 80
Albumine (g/L)	33	33	35	36	27 – 40
Protéines totales (g/L)	69	71	73	71	60 – 80

- Augmentation modérée à élevée des PAL, de grade compris entre 2 et 3, compatibles avec le traitement corticoïdes

Suivi hématologique

Numération formule	18/05/2021	25/05/2021	01/06/2021	22/06/2021	Valeurs usuelles
Globules rouges (10 ⁶ /μL)	6,2	5,4	5,6	6,1	5,5 – 8,5
Hémoglobine (g/L)	141	124	126	148	120 – 180
Hématocrite (%)	40	34	36	39	37 – 55
VGM (fL)	64	63,1	64,5	63,9	60,0 – 77,0
TCMH (pg)	22,6	23	22,6	24,1	19,5 – 24,5
CCMH (%)	35,3	36,4	35,1	37,8	32,0 – 36,0
Réticulocytes (10 ³ /μL)	67,9	7	65,7	78,5	0,0 – 80,0
Plaquettes (10 ³ /μL)	270	123	282	370	200 – 500
Globules blancs (10 ³ /μL)	8,6	0,7	19,1	13,1	6,0 – 17,0
Neutrophiles matures (10 ³ /μL)	5,8	0,1	14,2	9,5	3,0 – 11,5
Lymphocytes (10 ³ /μL)	1,5	0,3	1,9	1,9	1,0 – 4,8
Monocytes (10 ³ /μL)	0,7	0,3	0,8	0,7	0,1 – 1,3
Éosinophiles (10 ³ /μL)	0,3	0,0	0,1	0,3	0,1 – 1,2
Basophiles	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0 – 0,1

- Leucopénie et neutropénie de grade 4 ponctuellement
- Leucocytose et neutrophilie la semaine suivante
- Diminution des thrombocytes de grade 0 selon la classification de l’OMS ponctuellement

Commémoratifs :

- Aucun antécédent médical ou chirurgical

Anamnèse :

- Diagnostic du DLBCL en novembre 2019 de stade clinique IV *a minima* selon la classification de l'OMS (envahissement du foie et de la rate) en l'absence de myélogramme
- Mise en place d'un protocole COPLA ainsi que 6 séances de doxorubicine à 30 mg/m² tous les mois en alternance avec de la vincristine à une fréquence de toutes les deux semaines. Ces 6 cycles de consolidation sont mis en place deux semaines après la fin du protocole COPLA.
 - Rémission clinique d'environ 3 mois après la fin de la phase de consolidation
 - Aucun effet secondaire n'a été mentionné au cours de ces séances mais des traitements préventifs digestifs avec du maropitant et de la smectite étaient systématiquement mis en place à chaque séance
 - Augmentation modérée des PAL gradée entre 1 et 2 à la biochimie sanguine
 - Toxicité hématologique : diminutions de l'hémoglobine de grade 0 selon la classification de l'OMS et fortement régénératives, une diminution des plaquettes de grade 0 transitoire lors de quelques séances, une diminution des granulocytes neutrophiles ponctuellement de grade 0 et neutropénie de grade 1 ponctuelle, diminution des globules blancs ponctuellement et leucopénie de grade 1 ponctuelle. Il s'agit donc de troubles hématologiques mineurs.

Suivi hématologique avant l'étude

Numération formule	02/12/2019	16/12/2019	23/12/2019	30/12/2019	13/01/2020	27/01/2020	10/02/2020	24/02/2020	09/03/2020	23/03/2020	06/04/2020	27/04/2020	Valeurs usuelles
Globules rouges (10 ⁹ /µL)	/	4,9	5,2	5,4	5,7	5,7	6,3	6,3	6,8	6,4	6,0	6,5	5,5 – 8,5
Hémoglobine (g/L)	/	117	121	130	132	128	144	141	155	156	144	161	120 – 180
Hématocrite (%)	/	32	34	36	37	36	39	39	42	40	37	41	37 – 55
VGM (fL)	63,3	65,7	65,2	65,6	64,2	63,0	62,5	62,0	62,3	62,0	62,2	63,4	60,0 – 77,0
TCMH (pg)	23,7	24,0	23,4	24,0	23,1	22,5	22,9	22,4	22,9	24,4	24,2	24,8	19,5 – 24,5
CCMH (%)	37,4	36,6	35,9	36,6	36,0	35,7	36,5	36,2	36,8	39,3	38,8	39,1	32,0 – 36,0
Réticulocytes (10 ⁹ /µL)	88,6	271,3	195,4	182,9	97,2	41,0	37,8	30,8	37,2	41,6	30,4	59,2	0,0 – 80,0
Plaquettes (10 ⁹ /µL)	260	488	526	100 (agrégats) 9,5	369	343	261	293	185	255	222	185	200 – 500
Globules blancs (10 ⁹ /µL)	22,6	3,6	5,0	7,6	7,6	10,7	7,1	8,4	6,3	7,1	9,1	8,4	6,0 – 17,0
Neutrophiles matures (10 ⁹ /µL)	19,3	2,4	3,2	6,8	5,9	8,6	5,2	6,6	4,4	5,4	7,4	6,4	3,0 – 11,5
Lymphocytes (10 ⁹ /µL)	1,8	1,1	1,0	1,4	1,1	1,2	1,2	1,2	1,3	1,1	1,2	1,4	1,0 – 4,8
Monocytes (10 ⁹ /µL)	1,5	0,1	0,2	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,1 – 1,3
Éosinophiles (10 ⁹ /µL)	/	0,0	0,4	0,7	0,3	0,5	0,2	0,3	0,3	0,2	0,3	0,2	0,1 – 1,2
Basophiles	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0 – 0,1

Inclusion dans l'étude :

- Adénomégalie des nœuds lymphatiques préscapulaires, mandibulaires et poplités
- DLCBL CD22+ par immunohistochimie
- DLBCL stade clinique IV avec envahissement tumoral du foie
- Absence d'anomalie biochimique et à la numération formule sanguine

Immuno-SPECT :

- Réalisée sans anomalie
- Hospitalisation en animalerie radioprotégée pendant 3 jours sans anomalie

Radioimmunothérapie :

- ⁹⁰Y-DOTA-10C6 injecté à la dose de 277,5 MBq/m² (groupe B) sans anomalie
- Hospitalisation en animalerie radioprotégée pendant 3 jours. LAIKA présente des selles un peu molles de grade 1 résolues sous traitement symptomatique à base de smectite SMECTA® (2 sachets par jour jusqu'à normalisation des selles)

Suivi post-RIT :

- Une glycosurie est mise en évidence 6 semaines post-RIT sans anomalie clinique
- Dix semaines post-RIT, une cystite de grade 2 à *Escherichia coli* est mise en évidence et traitée avec un antibiotique contenant de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique

Suivi des nœuds lymphatiques

Nœud lymphatique	Inclusion : 21/10/2020	Cytoréduction : 27/10/2020	Immuno-SPECT : 02/11/2020	4 ^{me} acquisition SPECT : 09/11/2020	RIT : 25/11/2020	3 jours post-RIT : 28/11/2020
Préscapulaire gauche	2 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	2 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable
Préscapulaire droit	3,2 cm de diamètre	3 cm de diamètre	Non palpable	1,5 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable
Poplité gauche	2,6 cm de diamètre	2 cm de diamètre	Non palpable	1,5 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable
Poplité droit	2,1 cm de diamètre	2 cm de diamètre	Non palpable	1,5 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable
Mandibulaire gauche	Non palpable	3 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Mandibulaire droit	Non palpable	3 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Axillaire gauche	Non palpable	2,5 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Axillaire droit	Non palpable	2,5 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Inguinal gauche	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Inguinal droit	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable

Nœud lymphatique	Semaine 1 : 01/12/2020	Semaine 2 : 08/12/2020	Semaine 3 : 15/12/2020	Mois 1 : 22/12/2020	Semaine 6 : 11/01/2021	Mois 2 : 12/02/2021	Semaine 10 : 22/02/2021	Mois 3 : 15/03/2021
Préscapulaire gauche	2 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	1,5 cm de diamètre	1,5 cm de diamètre	Non palpable
Préscapulaire droit	Non palpable	Non palpable	Non palpable	1,2 cm de diamètre	Non palpable	1,5 cm de diamètre	1,5 cm de diamètre	Non palpable
Poplité gauche	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	1,5 cm de diamètre	1,5 cm de diamètre	Non palpable	4 cm de diamètre
Poplité droit	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	1,5 cm de diamètre	1,5 cm de diamètre	Non palpable	1,5 cm de diamètre
Mandibulaire gauche	Non palpable	Non palpable	Non palpable	1,2 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Mandibulaire droit	Non palpable	Non palpable	Non palpable	1,2 cm de diamètre	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Axillaire gauche	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Axillaire droit	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Inguinal gauche	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Inguinal droit	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable

- Les valeurs des nœuds lymphatiques supérieures à 1 cm de diamètre n'ont pas été confirmées par le scanner au cours de l'étude
- Rémission complète pendant 3 mois
- Récidive de DLBCL mise en évidence par cytologie des nœuds lymphatiques poplités

Suivi biochimique

Biochimie	Inclusion : 21/10/2020	Immuno-SPECT : 02/11/2020	RIT : 25/11/2020	Semaine 2 : 08/12/2020	Semaine 3 : 15/12/2020	Valeurs usuelles
Urée (g/L)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,2 – 0,6
Créatinine (mg/L)	12	7	12	9	9	0 – 12
PAL (U/L)	65	272	278	126	124	0 – 200
ALAT (U/L)	53	39	45	31	34	0 – 80
Albumine (g/L)	34	36	42	34	33	27 – 40
Protéines totales (g/L)	63	66	70	62	59	60 – 80

Biochimie	Semaine 6 : 11/01/2021	Mois 2 : 12/02/2021	Semaine 10 : 24/02/2021	Valeurs usuelles
Urée (g/L)	0,5	0,6	0,4	0,2 – 0,6
Créatinine (mg/L)	7	7	12	0 – 12
PAL (U/L)	39	58	278	0 – 200
ALAT (U/L)	67	42	45	0 – 80
Albumine (g/L)	33	34	42	27 – 40
Protéines totales (g/L)	63	64	70	60 – 80

- Discrète augmentation des PAL 10 semaines post-RIT de grade 1 selon les critères établis par le VCOG

Suivi hématologique

Numération formule	Inclusion : 21/10/2020	Immuno-SPECT : 02/11/2020	RIT : 25/11/2020	Semaine 2 : 08/12/2020	Semaine 3 : 15/12/2020	Valeurs usuelles
Globules rouges (10 ⁶ /µL)	7,4	5,8	5,9	5,0	4,9	5,5 – 8,5
Hémoglobine (g/L)	165	128	134	115	114	120 – 180
Hématocrite (%)	47	36	37	32	32	37 – 55
VGM (fL)	63,0	62,4	62,8	62,9	64,4	60,0 – 77,0
TCMH (pg)	22,3	22,1	22,6	23	23,1	19,5 – 24,5
CCMH (%)	35,4	35,4	35,9	36,5	35,8	32,0 – 36,0
Réticulocytes (10 ³ /µL)	26,6	30,7	42,8	29,6	80	0,0 – 80,0
Plaquettes (10 ³ /µL)	195	280	205	16	21	200 – 500
Globules blancs (10 ³ /µL)	6,8	6,6	5,4	1,8	0,8	6,0 – 17,0
Neutrophiles matures (10 ³ /µL)	4,4	5,5	3,3	1,2	0,3	3,0 – 11,5
Lymphocytes (10 ³ /µL)	1,9	0,6	1,6	0,5	0,0	1,0 – 4,8
Monocytes (10 ³ /µL)	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,1 – 1,3
Éosinophiles (10 ³ /µL)	0,2	0,0	0,2	0,1	0,0	0,1 – 1,2
Basophiles	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0 – 0,1

Numération formule	Mois 1 : 22/12/2020	Semaine 6 : 11/01/2021	Mois 2 : 12/02/2021	Semaine 10 : 24/02/2021	Valeurs usuelles
Globules rouges ($10^6/\mu\text{L}$)	4,9	7,0	7	7,6	5,5 – 8,5
Hémoglobine (g/L)	122	160	158	166	120 – 180
Hématocrite (%)	33	46	43	48	37 – 55
VGM (fL)	65,3	65,2	61,9	63,2	60,0 – 77,0
TCMH (pg)	24,5	22,9	22,6	21,9	19,5 – 24,5
CCMH (%)	37,5	35,2	36,6	34,7	32,0 – 36,0
Réticulocytes ($10^3/\mu\text{L}$)	50,3	124,2	17,5	14,4	0,0 – 80,0
Plaquettes ($10^3/\mu\text{L}$)	57	275	127	151	200 – 500
Globules blancs ($10^3/\mu\text{L}$)	1,4	6,0	3,7	3,5	6,0 – 17,0
Neutrophiles matures ($10^3/\mu\text{L}$)	0,7	4,5	2,6	2,4	3,0 – 11,5
Lymphocytes ($10^3/\mu\text{L}$)	0,7	0,9	0,7	0,8	1,0 – 4,8
Monocytes ($10^3/\mu\text{L}$)	0,0	0,3	0,2	0,2	0,1 – 1,3
Éosinophiles ($10^3/\mu\text{L}$)	0,0	0,3	0,3	0,0	0,1 – 1,2
Basophiles	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0 – 0,1

- Légère diminution de l'hémoglobine de grade 0 selon la classification de l'OMS à 2 et 3 semaines post-RIT
- Leucopénie de grade 3 à deux semaines et un mois post-RIT, de grade 4 ($0,8 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) à trois semaines post-RIT et de grade 1 étant toujours de grade 1 au moment de sa sortie de l'étude
- Neutropénie de grade 2 deux semaines post-RIT, de grade 4 trois semaines post-RIT et de grade 3 un mois post-RIT. Diminution des granulocytes neutrophiles à sa sortie de l'étude de grade 0 selon la classification de l'OMS
- Lymphopénie modérée à sévère trois semaines et un mois post-RIT, redevenant légère après. Une diminution des monocytes est également observée entre la deuxième semaine post-RIT et le premier mois post-RIT.
- Thrombopénie sévère de grade 4 à deux et trois semaines post-RIT constituant une DLT. Thrombopénie de grade 2 à un mois post-RIT, normalisation à 6 semaines post-RIT puis à nouveau thrombopénie grade 1 après selon la classification de l'OMS. Des précautions ont été mises en place avec des promenades en laisse courtes, une information du propriétaire avec les urgences proches du domicile du propriétaire prévenues d'un éventuel besoin de transfusion.

Suivi post-étude :

- Traitements entrepris
 - Suite à la rechute, traitement corticoïdes entrepris ainsi que deux séances de vincristine en attente d'une immunothérapie

- Immunothérapie avec l'APAVAC® avec quatre injections rapprochées d'une semaine puis passage à une injection par mois.
 - Amélioration clinique puis rechute deux mois après la mise en place du nouveau traitement, suite à la mise en évidence d'une adénomégalie du nœud lymphatique poplité droit, nœud lymphatique ayant été déjà augmenté à trois mois post-RIT.
 - Reprise de la doxorubicine à 30 mg/m² une fois par mois (6 fois) ainsi que la vincristine à 0,7 mg/m² tous les quinze jours et les corticoïdes tous les deux jours. Une amélioration clinique est notée pendant environ 6 mois
 - Injection de L-asparaginase avec de la STREPTOKINASE® permettant une rémission d'environ 4 mois
 - Administration d'ENDOXAN® (cyclophosphamide). LAIKA est en rémission clinique au moment d'écriture de la thèse
- Survie globale supérieure est donc supérieure à 2,5 ans après diagnostic et supérieure à 1,5 ans après la RIT
- Troubles hématologiques
- Thrombopénie de grade 1 sauf thrombopénie de grade 2 ponctuellement
 - Leucopénie de grade 1 persistante jusqu'au **15 avril 2021**, soit 4,5 mois environ post-RIT. Diminution des leucocytes, de grade 0 selon la classification de l'OMS jusqu'à environ 5,5 mois post-RIT
 - Diminution des granulocytes neutrophiles de grade 0 jusqu'à environ 5,5 mois post-RIT
 - Lymphopénie légère jusqu'à environ 5,5 mois post-RIT
 - Monocytose apparue environ 5,5 mois post-RIT

Suivi hématologique post-étude

Numération formule	29/03/2021	06/04/2021	15/04/2021	22/04/2021	29/04/2021	06/05/2021	20/05/2021	03/06/2021	17/06/2021	24/06/2021	Valeurs usuelles
Globules rouges (10 ⁹ /µL)	6,6	6,1	7,1	6,7	6,2	6,0	6,3	6,3	6,1	6,1	5,5 – 8,5
Hémoglobine (g/L)	145	129	155	148	136	135	143	145	140	142	120 – 180
Hématocrite (%)	42	38	44	42	39	38	41	41	39	40	37 – 55
VGM (fL)	63,4	62,1	62,3	62,3	62,7	63,6	65,1	64,9	64,0	64,6	60,0 – 77,0
TCMH (pg)	22,0	21,3	22,0	22,2	22,0	22,4	22,9	23,1	22,8	23,2	19,5 – 24,5
CCMH (%)	34,8	34,3	35,3	35,6	35,1	35,2	35,1	35,6	35,6	35,9	32,0 – 36,0
Réticulocytes (10 ⁹ /µL)	30,3	41,1	55,0	52,8	158,0	173,3	57,5	53,9	38,1	71,5	0,0 – 80,0
Plaquettes (10 ⁹ /µL)	131	176	120	97	180	200	156	126	128	174	200 – 500
Globules blancs (10 ⁹ /µL)	3,2	3,5	4,7	4,9	4,1	4,6	7,1	7,1	12,1	8,5	6,0 – 17,0
Neutrophiles matures (10 ⁹ /µL)	2,0	2,1	2,8	2,8	2,6	3,3	4,0	3,8	4,6	4,4	3,0 – 11,5
Lymphocytes (10 ⁹ /µL)	0,7	0,8	0,7	0,8	0,8	0,7	1,0	0,8	1,4	1,2	1,0 – 4,8
Monocytes (10 ⁹ /µL)	0,4	0,5	0,9	1,1	0,5	0,3	1,8	2,2	5,8	2,6	0,1 – 1,3
Éosinophiles (10 ⁹ /µL)	0,1	0,1	0,3	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,2	0,2	0,1 – 1,2
Basophiles	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0 – 0,1

Numération formule	12/07/2021	26/08/2021	18/10/2021	13/12/2021	30/12/2021	24/01/2022	21/02/2022	21/03/2022	05/04/2022	11/04/2022	19/04/2022	Valeurs usuelles
Globules rouges (10 ⁹ /µL)	6,0	6,0	5,5	6,1	5,9	6,6	6,1	5,5	5,0	7,0	4,6	5,5 – 8,5
Hémoglobine (g/L)	140	135	129	138	135	145	134	123	113	160	106	120 – 180
Hématocrite (%)	39	38	37	39	39	41	38	34	32	45	29	37 – 55
VGM (fL)	65,0	64,1	65,2	64,1	65,3	63,2	62,3	62,3	63,8	65,2	62,5	60,0 – 77,0
TCMH (pg)	23,5	22,7	23,3	22,7	22,8	22,1	22,0	22,5	22,7	23,0	23,2	19,5 – 24,5
CCMH (%)	36,1	35,3	35,7	35,5	34,9	35,0	35,3	36,1	35,6	35,2	37,2	32,0 – 36,0
Réticulocytes (10 ⁹ /µL)	18,5	35,8	39,9	92,9	70,0	67,5	29,3	18,1	56,2	72,4	32,8	0,0 – 80,0
Plaquettes (10 ⁹ /µL)	136	299	155	109	154	146	112	160	177	79	143	200 – 500
Globules blancs (10 ⁹ /µL)	12,0	6,1	11,0	6,6	8,7	6,4	11,8	11,8	9,9	3,5	11,6	6,0 – 17,0
Neutrophiles matures (10 ⁹ /µL)	3,3	4,4	2,6	3,1	4,0	3,1	3,5	3,9	4,1	2,3	4,4	3,0 – 11,5
Lymphocytes (10 ⁹ /µL)	1,5	1,2	1,3	1,0	1,5	1,0	1,2	1,1	1,0	0,5	0,8	1,0 – 4,8
Monocytes (10 ⁹ /µL)	6,9	0,3	6,8	2,3	3,1	2,1	7,0	6,6	4,7	0,6	6,3	0,1 – 1,3
Éosinophiles (10 ⁹ /µL)	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1 – 1,2
Basophiles	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	0,0 – 0,1

Numération formule	21/04/2022	12/05/2022	Valeurs usuelles
Globules rouges (10 ⁶ /μL)	4,5	3,5	5,5 – 8,5
Hémoglobine (g/L)	103	85	120 – 180
Hématocrite (%)	28	24	37 – 55
VGM (fL)	62,9	68,2	60,0 – 77,0
TCMH (pg)	23,0	24,4	19,5 – 24,5
CCMH (%)	36,5	35,7	32,0 – 36,0
Réticulocytes (10 ³ /μL)	58,7	103,3	0,0 – 80,0
Plaquettes (10 ³ /μL)	144	78	200 – 500
Globules blancs (10 ³ /μL)	14,9	30	6,0 – 17,0
Neutrophiles matures (10 ³ /μL)	5,1	9,3	3,0 – 11,5
Lymphocytes (10 ³ /μL)	1,0	1,8	1,0 – 4,8
Monocytes (10 ³ /μL)	8,7	18,9	0,1 – 1,3
Éosinophiles (10 ³ /μL)	0,0	0,0	0,1 – 1,2
Basophiles	0,1	0,2	0,0 – 0,1

Commémoratifs :

- Hernie discale cervicale en 2018
- Masse surrénalienne mise en évidence fortuitement en 2019 mais sans symptômes associés et sans syndrome de Cushing
- Deux masses correspondant à des tumeurs bénignes retirées chirurgicalement en décembre 2020 (hamartome conjonctif et hémangiome caverneux)

Anamnèse :

- Diagnostic d'un DLBCL de stade clinique IV *a minima* selon la classification de l'OMS (myélogramme non interprétable) mi-janvier 2021
- Mise en place d'un protocole CHOP pour 5 séances n'entraînant qu'une rémission partielle
- Effets secondaires avec des vomissements et de la nausées résolues sous traitement symptomatique
- Découverte d'un souffle cardiaque de grade 1/6 avant l'injection de doxorubicine. Une échocardiographie est réalisée mettant en évidence une maladie valvulaire dégénérative mitrale de stade B1
- Deux épisodes de neutropénies, une de grade 3 ($0,9.10^3/\mu\text{L}$ après la première séance) et une de grade 1 ($1,9.10^3/\mu\text{L}$ après la quatrième séance) repoussant d'une semaine la deuxième et la cinquième séance de chimiothérapie
- Augmentation modérée des PAL à 360 UI/L de grade 1 possiblement secondaire à la corticothérapie à la troisième séance de chimiothérapie

Inclusion dans l'étude :

- Diagnostic d'un DLBCL de stade clinique III (myélogramme et cytoponctions du foie et de la rate revenus négatifs)
- DLBCL CD22 + par cytométrie en flux
- Troubles hématologiques : réticulocytose sans anémie à $159,9.10^3/\mu\text{L}$, leucocytose discrète ($24,0.10^3/\mu\text{L}$) par neutrophilie ($20,2.10^3/\mu\text{L}$) et thrombocytose discrète ($574.10^3/\mu\text{L}$)
- Augmentation modérée des PAL (746 U/L) de grade 2 compatible avec le traitement corticoïdes
- Cytoréduction à base de cyclophosphamide et de vincristine, la L-asparaginase étant en rupture de stock à ce moment-là de l'étude

Immuno-SPECT :

- Réalisée sans anomalie
- Hospitalisation en animalerie radioprotégée pendant 3 jours sans anomalie

Radioimmunothérapie :

- ⁹⁰Y-DOTA-10C6 injecté à la dose de 277,5 MBq/m² (groupe B) sans anomalie
- Hospitalisation en animalerie radioprotégée pendant 3 jours sans anomalie

Suivi post-RIT :

Suivi des nœuds lymphatiques

Nœud lymphatique	Inclusion : 23/03/2021	Immuno-SPECT : 12/04/2021	RIT : 26/04/2021	Semaine 1 : 04/05/2021	Semaine 2 : 11/05/2021
Préscapulaire gauche	Non palpable	1,5 cm de diamètre	5 cm de diamètre	2,8 cm de diamètre	4,5 cm de diamètre
Préscapulaire droit	Non palpable	Non palpable	1,5 cm de diamètre	Non palpable	1,2 cm de diamètre
Poplité gauche	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	1,2 cm de diamètre
Poplité droit	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	1,1 cm de diamètre
Mandibulaire gauche	2,8 cm de diamètre	Non palpable	4,8 cm de diamètre	4,5 cm de diamètre	5 cm de diamètre
Mandibulaire droit	2,5 cm de diamètre	3 cm de diamètre	1,8 cm de diamètre	1,2 cm de diamètre	1,7 cm de diamètre
Axillaire gauche	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Axillaire droit	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Inguinal gauche	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable	Non palpable
Inguinal droit	Non palpable	Non palpable	2 cm de diamètre	3,5 cm de diamètre	3,4 cm de diamètre

- Maladie stable au niveau des lésions cibles (nœuds lymphatiques mandibulaires et préscapulaire gauche)
- Augmentation du nœud lymphatique inguinal droit, en progression, passage de 2 cm à 3,5 cm de diamètre. D’KALA est donc en progression de son lymphome d’après la classification du VCOG.
- Non réponse au traitement de radioimmunothérapie
- Un scanner confirme cette progression avec une adénomégalie généralisée, la présence d’une hépatomégalie, une hétérogénéité de la rate avec présence de nodules

Suivi biochimique

Biochimie	Inclusion : 23/03/2021	Immuno-SPECT : 12/04/2021	RIT : 26/04/2021	Semaine 1 : 04/05/2021	Semaine 2 : 11/05/2021	Valeurs usuelles
Urée (g/L)	0,6	0,5	0,5	0,5	0,6	0,2 – 0,6
Créatinine (mg/L)	7	8	8	7	8	0 – 12
PAL (U/L)	746	488	830	533	671	0 – 200
ALAT (U/L)	107	52	79	63	72	0 – 80
Albumine (g/L)	42	39	40	34	40	27 – 40
Protéines totales (g/L)	74	73	75	63	71	60 – 80

- Augmentation modérée des PAL de grade 2 selon les critères établis par le VCOG

Suivi hématologique

Numération formule	Inclusion : 23/03/2021	Immuno-SPECT : 12/04/2021	RIT : 26/04/2021	Semaine 1 : 04/05/2021	Semaine 2 : 11/05/2021	Valeurs usuelles
Globules rouges (10 ⁶ /μL)	5,7	5,6	5,5	5,7	6,4	5,5 – 8,5
Hémoglobine (g/L)	129	134	127	133	152	120 – 180
Hématocrite (%)	37	36	36	38	43	37 – 55
VGM (fL)	65,1	65,1	65,9	67,1	67,7	60,0 – 77,0
TCMH (pg)	22,8	24	23	23,4	23,7	19,5 – 24,5
CCMH (%)	35,1	36,9	34,9	34,8	35	32,0 – 36,0
Réticulocytes (10 ³ /μL)	159,9	17,3	90	72,3	84	0,0 – 80,0
Plaquettes (10 ³ /μL)	574	442	431	335	39	200 – 500
Globules blancs (10 ³ /μL)	24,0	3,1	24,5	3,9	2,8	6,0 – 17,0
Neutrophiles matures (10 ³ /μL)	20,2	0,7	22,5	2,2	2,7	3,0 – 11,5
Lymphocytes (10 ³ /μL)	0,6	0,8	0,0	0,2	0,0	1,0 – 4,8
Monocytes (10 ³ /μL)	0,2	0,2	0,5	0,3	0,0	0,1 – 1,3
Éosinophiles (10 ³ /μL)	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1 – 1,2
Basophiles	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0 – 0,1

- Leucopénie de grade 1 une semaine post-RIT et de grade 2 deux semaines post-RIT
- Diminution des granulocytes neutrophiles de grade 0 selon la classification de l'OMS
- Lymphopénie marquée
- Thrombopénie de grade 3 deux semaines post-RIT

Suivi post-étude :

- Aucun autre traitement que les corticoïdes n'est mis en place
- Dégradation de son état général, entraînant une euthanasie le **19 mai 2021**
- Survie globale d'environ 4 mois post-diagnostic et 3 semaines post-RIT

Bibliographie

- Alizadeh, Ash A., Michael B. Eisen, R. Eric Davis, Chi Ma, Izidore S. Lossos, Andreas Rosenwald, Jennifer C. Boldrick, et al. 2000. « Distinct Types of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Identified by Gene Expression Profiling ». *Nature* 403 (6769): 503-11. <https://doi.org/10.1038/35000501>.
- Ansell, Stephen M., Kay M. Ristow, Thomas M. Habermann, Gregory A. Wiseman, et Thomas E. Witzig. 2002. « Subsequent Chemotherapy Regimens Are Well Tolerated After Radioimmunotherapy With Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan for Non-Hodgkin's Lymphoma ». *Journal of Clinical Oncology* 20 (18): 3885-90. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.10.143>.
- Ansell, Stephen M., Russell J. Schilder, Peter C. Pieslor, Leo I. Gordon, Christos Emmanouilides, Katie Vo, Myron S. Czuczman, Thomas E. Witzig, Charles Theuer, et Arturo Molina. 2004. « Antilymphoma Treatments Given Subsequent to Yttrium 90 Ibritumomab Tiuxetan Are Feasible in Patients with Progressive Non-Hodgkin's Lymphoma: A Review of the Literature ». *Clinical Lymphoma* 5 (3): 202-4. <https://doi.org/10.3816/CLM.2004.n.028>.
- Association des collèges des enseignants d'immunologie des universités de langue française, éd. 2018. *Immunologie fondamentale et immunopathologie: enseignements thématique et intégré tissu lymphoïde et sanguin, immunopathologie et immuno-intervention*. 2e éd. DFGSM 2-3 médecine. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.
- Bai, Maria, Angelos Skyrilas, Niki J. Agnantis, Sevasti Kamina, Alexandra Papoudou-Bai, Panagiotis Kitsoulis, et Panagiotis Kanavaros. 2005. « B-cell Differentiation, Apoptosis and Proliferation in Diffuse Large B-cell Lymphomas ». *Anticancer Research* 25 (1A): 347-62.
- Bekaert, Virgile. 2009. « Développement d'un Tomographe à Emission Monophotonique dédié au Petit Animal », 139.
- Bellier, Sylvain, et Nathalie Cordonnier. 2010. « Les valeurs usuelles en hématologie vétérinaire ». *Revue Francophone Des Laboratoires* 2010 (420): 27-42. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(10\)70419-6](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(10)70419-6).
- Bennett, J. M. 2005. « Assessment of Treatment-Related Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma Treated with Tositumomab and Iodine I131 Tositumomab ». *Blood* 105 (12): 4576-82. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-12-4690>.
- Blumenthal, R. D., W. Lew, M. Juweid, R. Alisaukas, Z. Ying, et D. M. Goldenberg. 2000. « Plasma FLT3-L Levels Predict Bone Marrow Recovery from Myelosuppressive Therapy ». *Cancer* 88 (2): 333-43.

- Bodet-Milin, Caroline, Ludovic Ferrer, Amandine Pallardy, Thomas Eugène, Aurore Rauscher, Alain Faivre-Chauvet, Jacques Barbet, et Françoise Kraeber-Bodéré. 2013. « Radioimmunotherapy of B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma ». *Frontiers in Oncology* 3. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2013.00177>.
- Bouillet, Grégory. 2020. « Validité de la classification Ann Arbor pour le lymphome canin non-hodgkinien ».
- Brooks, M. B., R. E. Matus, C. E. Leifer, et A. K. Patnaik. 1987. « Use of Splenectomy in the Management of Lymphoma in Dogs: 16 Cases (1976-1985) ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 191 (8): 1008-10.
- Brown, E. M., D. M. Ruslander, C. Azuma, A. S. Moore, A. E. Bengtson, P. J. Quesenberry, et A. E. Frimberger. 2006. « A Feasibility Study of Low-Dose Total Body Irradiation for Relapsed Canine Lymphoma ». *Veterinary and Comparative Oncology* 4 (2): 75-83. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5810.2006.00095.x>.
- Burnet, N, R Wurm, J Nyman, et J Peacock. 1996. « Normal Tissue Radiosensitivity — How Important Is It? » *Clinical Oncology* 8 (1): 25-34. [https://doi.org/10.1016/S0936-6555\(05\)80035-4](https://doi.org/10.1016/S0936-6555(05)80035-4).
- Cadet, Jean, et J. Richard Wagner. 2017. « Effets des radiations ionisantes sur les acides nucléiques : des composés modèles à la cellule. » *Histoire de la recherche contemporaine. La revue du Comité pour l'histoire du CNRS*, n° Tome VI N°1 (juin): p.71-80. <https://doi.org/10.4000/hrc.3010>.
- Caimi, Paolo F., Brian T. Hill, Eric D. Hsi, et Mitchell R. Smith. 2016. « Clinical Approach to Diffuse Large B Cell Lymphoma ». *Blood Reviews* 30 (6): 477-91. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.06.003>.
- Callan, Mary Beth, Elizabeth H. Appleman, et Bruce S. Sachais. 2009. « Canine Platelet Transfusions ». *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 19 (5): 401-15. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00454.x>.
- Cheson, Bruce D., Richard I. Fisher, Sally F. Barrington, Franco Cavalli, Lawrence H. Schwartz, Emanuele Zucca, et T. Andrew Lister. 2014. « Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification ». *Journal of Clinical Oncology* 32 (27): 3059-67. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>.
- Cheson, Bruce D., Sandra J. Horning, Bertr Coiffier, Margaret A. Shipp, Richard I. Fisher, Joseph M. Connors, T. Andrew Lister, et al. 1999. « Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas ». *Journal of Clinical Oncology* 17 (4): 1244-1244. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.4.1244>.

- Cheson, Bruce D., et Lale Kostakoglu. 2017. « FDG-PET for Early Response Assessment in Lymphomas: Part 2-Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Use of Quantitative PET Evaluation ». <https://www.cancernetwork.com/view/fdg-pet-early-response-assessment-lymphomas-part-2diffuse-large-b-cell-lymphoma-use-quantitative>.
- Cheson, Bruce D., Beate Pfistner, Malik E. Juweid, Randy D. Gascoyne, Lena Specht, Sandra J. Horning, Bertrand Coiffier, et al. 2007. « Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma ». *Journal of Clinical Oncology* 25 (5): 579-86. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.2403>.
- Coiffier, Bertrand, Eric Lepage, Josette Brière, Raoul Herbrecht, Hervé Tilly, Reda Bouabdallah, Pierre Morel, et al. 2002. « CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma ». *New England Journal of Medicine* 346 (4): 235-42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011795>.
- « Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) ». 2008. In *Principles and Practice of Clinical Trial Medicine*, 461-533. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-373695-6.00022-3>.
- Couto, C. G., J. Cullen, V. Pedroia, et J. M. Turrel. 1984. « Central Nervous System Lymphosarcoma in the Dog ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 184 (7): 809-13.
- Cuenca, X., A. Xhaard, et N. Mounier. 2009. « Prognostic factors in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas ». *Bulletin du Cancer* 96 (4): 461-73. <https://doi.org/10.1684/bdc.2009.0844>.
- Czuczman, Myron S., Christos Emmanouilides, Mohamed Darif, Thomas E. Witzig, Leo I. Gordon, Steven Revell, Katie Vo, et Arturo Molina. 2006. « Analysis of the Incidence of Treatment-Related Myelodysplastic Syndrome and Acute Myelogenous Leukemia in Registration and Compassionate-Use Trials of Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy (RIT) ». *Blood* 108 (11): 485. <https://doi.org/10.1182/blood.V108.11.485.485>.
- « Disponibilités des produits de santé de type médicaments - ANSM ». s. d. Consulté le 7 mai 2022. <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments>.
- Emmanouilides, Christos, Thomas E. Witzig, Leo I. Gordon, Katie Vo, Gregory A. Wiseman, Ian W. Flinn, Mohamed Darif, Russell J. Schilder, et Arturo Molina. 2006. « Treatment with Yttrium 90 Ibritumomab Tiuxetan at Early Relapse Is Safe and Effective in Patients with Previously Treated B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma ». *Leukemia & Lymphoma* 47 (4): 629-36. <https://doi.org/10.1080/10428190500376076>.
- Etienne, Floriane. 2019. « Ciblage préclinique CD22 canin pour l'imagerie phénotypique (immuno-TEMP) et la radioimmunothérapie des chiens spontanément atteints de lymphomes B diffus à grandes cellules ». These de doctorat, Nantes, Ecole nationale vétérinaire. <http://www.theses.fr/2019ONIR130F>.

- Ettinger, Stephen J., Edward C. Feldman, et Etienne Côté. 2017. *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat*. 2 vol. St Louis (Mo.), Etats-Unis d'Amérique: Elsevier.
- Fan, Timothy M. 2003. « Lymphoma Updates ». *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 33 (3): 455-71. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(03\)00005-6](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(03)00005-6).
- Fisher, Richard I., Mark S. Kaminski, Richard L. Wahl, Susan J. Knox, Andrew D. Zelenetz, Julie M. Vose, John P. Leonard, Stewart Kroll, Stanley J. Goldsmith, et Morton Coleman. 2005. « Tositumomab and Iodine-131 Tositumomab Produces Durable Complete Remissions in a Subset of Heavily Pretreated Patients With Low-Grade and Transformed Non-Hodgkin's Lymphomas ». *Journal of Clinical Oncology* 23 (30): 7565-73. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.00.9217>.
- Fourel, Jérémy. 2013. « Pronostic du lymphome B diffus à grandes cellules chez le chien », 144.
- Gavazza, Alessandra, George Lubas, Arthur Fridman, Daniela Peruzzi, Joseph A. Impellizeri, Laura Luberto, Emanuele Marra, Giuseppe Roscilli, Gennaro Ciliberto, et Luigi Aurisicchio. 2013. « Safety and Efficacy of a Genetic Vaccine Targeting Telomerase Plus Chemotherapy for the Therapy of Canine B-Cell Lymphoma ». *Human Gene Therapy* 24 (8): 728-38. <https://doi.org/10.1089/hum.2013.112>.
- Ghernati, I., A. Corbin, L. Chabanne, C. Auger, J. P. Magnol, C. Fournel, J. C. Monier, J. L. Darlix, et D. Rigal. 2000. « Canine Large Granular Lymphocyte Leukemia and Its Derived Cell Line Produce Infectious Retroviral Particles ». *Veterinary Pathology* 37 (4): 310-17. <https://doi.org/10.1354/vp.37-4-310>.
- Ghielmini, M. 2004. « Prolonged Treatment with Rituximab in Patients with Follicular Lymphoma Significantly Increases Event-Free Survival and Response Duration Compared with the Standard Weekly x 4 Schedule ». *Blood* 103 (12): 4416-23. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-10-3411>.
- Ginn, J., J. Sacco, Y. Y. Wong, A. Motsinger-Reif, R. Chun, et L. A. Trepanier. 2014. « Positive Association between a Glutathione- S -Transferase Polymorphism and Lymphoma in Dogs: GSTT1 and Lymphoma ». *Veterinary and Comparative Oncology* 12 (3): 227-36. <https://doi.org/10.1111/vco.12000>.
- Goldenberg, David M., Frank DeLand, Euishin Kim, Sidney Bennett, F. James Primus, John R. van Nagell, Norman Estes, Philip DeSimone, et Pam Rayburn. 1978. « Use of Radiolabeled Antibodies to Carcinoembryonic Antigen for the Detection and Localization of Diverse Cancers by External Photoscanning ». *New England Journal of Medicine* 298 (25): 1384-88. <https://doi.org/10.1056/NEJM197806222982503>.
- Goldsmith, Stanley J. 2010. « Radioimmunotherapy of Lymphoma: Bexxar and Zevalin ». *Seminars in Nuclear Medicine* 40 (2): 122-35. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2009.11.002>.

- Gregory MacEwen, E., et Arthur I. Hurvitz. 1977. « Diagnosis and Management of Monoclonal Gammopathies ». *Veterinary Clinics of North America* 7 (1): 119-32. [https://doi.org/10.1016/S0091-0279\(77\)50010-X](https://doi.org/10.1016/S0091-0279(77)50010-X).
- Hindorf, Cecilia, Gerhard Glatting, Carlo Chiesa, Ola Lindén, et Glenn Flux. 2010. « EANM Dosimetry Committee Guidelines for Bone Marrow and Whole-Body Dosimetry ». *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 37 (6): 1238-50. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1422-4>.
- Hohloch, Karin, Angelika Bischof Delaloye, Christiane Windemuth-Kieselbach, Jose Gómez-Codina, Werner Linkesch, Wojciech Jurczak, Roberto Cacchione, Cheolwon Suh, Pier Luigi Zinzani, et Lorenz Trümper. 2011. « Radioimmunotherapy Confers Long-Term Survival to Lymphoma Patients with Acceptable Toxicity: Registry Analysis by the International Radioimmunotherapy Network ». *Journal of Nuclear Medicine* 52 (9): 1354-60. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.089920>.
- Horning, Sandra J., Anas Younes, Vinay Jain, Stewart Kroll, Jennifer Lucas, Donald Podoloff, et Michael Goris. 2005. « Efficacy and Safety of Tositumomab and Iodine-131 Tositumomab (Bexxar) in B-Cell Lymphoma, Progressive After Rituximab ». *Journal of Clinical Oncology* 23 (4): 712-19. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.040>.
- Illidge, Tim Martin. 2010. « Radioimmunotherapy of Lymphoma: A Treatment Approach Ahead of Its Time or Past Its Sell-By Date? ». *Journal of Clinical Oncology* 28 (18): 2944-46. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.8748>.
- Impellizzeri, Joseph A, Kathy Howell, Kathleen P McKeever, et Steven E Crow. 2006. « The Role of Rituximab in the Treatment of Canine Lymphoma: An Ex Vivo Evaluation ». *The Veterinary Journal* 171 (3): 556-58. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2005.03.005>.
- Jemal, Ahmedin, Ram C. Tiwari, Taylor Murray, Asma Ghafoor, Alicia Samuels, Elizabeth Ward, Eric J. Feuer, et Michael J. Thun. 2004. « Cancer Statistics, 2004 ». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 54 (1): 8-29. <https://doi.org/10.3322/canjclin.54.1.8>.
- Jourdan, Eric, Delphine Topart, Bruno Richard, et Jacques Jourdan. 2004. *Effets secondaires des traitements par anticorps monoclonaux en hématologie*. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2004/revue-medicale-suisse-2478/effets-secondaires-des-traitements-par-anticorps-monoclonaux-en-hematologie>.
- Kaminski, Mark S., Melissa Tuck, Judith Estes, Arne Kolstad, Charles W. Ross, Kenneth Zasadny, Denise Regan, et al. 2005. « ¹³¹I-Tositumomab Therapy as Initial Treatment for Follicular Lymphoma ». *New England Journal of Medicine* 352 (5): 441-49. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041511>.
- Kolstad, Arne, Ulf Madsbu, Matthew Beasley, Michael Bayne, Tim M. Illidge, Noelle O'Rourke, Ingemar Lagerlöf, et al. 2017. « 177 Lu-Lilotomab Satetraxetan, a Novel CD37-Targeted

- Antibody-Radionuclide Conjugate in Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): Updated Results of an Ongoing Phase I/II Study (LYMRIT 37-01) ». *Blood* 130 (décembre): 2769. https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.2769.2769.
- . 2018. « A Phase I/II Study of 177lu-Lilotomab Satetraxetan (Betalutin®) Antibody-Radionuclide-Conjugate (ARC) for the Treatment of Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) — Analysis with 6-Month Follow-up ». *Blood* 132 (Supplement 1): 2879. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-110555>.
- Kraeber-Bodere, Françoise, Amandine Pallardy, Hervé Maisonneuve, Loïc Campion, Anne Moreau, Isabelle Soubeyran, Steven Le Gouill, et al. 2017. « Consolidation Anti-CD22 Fractionated Radioimmunotherapy with 90 Y-Epratuzumab Tetraxetan Following R-CHOP in Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Prospective, Single Group, Phase 2 Trial ». *The Lancet Haematology* 4 (1): e35-45. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30168-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30168-5).
- Küppers, Ralf. 2009. « The Biology of Hodgkin's Lymphoma ». *Nature Reviews Cancer* 9 (1): 15-27. <https://doi.org/10.1038/nrc2542>.
- Larson, Steven M., Jorge A. Carrasquillo, Nai-Kong V. Cheung, et Oliver W. Press. 2015. « Radioimmunotherapy of Human Tumours ». *Nature Reviews Cancer* 15 (6): 347-60. <https://doi.org/10.1038/nrc3925>.
- Lawrence, Jessica, Matthew Vanderhoek, David Barbee, Robert Jeraj, Daniel B. Tumas, et David M. Vail. 2009. « Use of 3'-Deoxy-3'-[¹⁸F]Fluorothymidine PET/CT for Evaluating Response to Cytotoxic Chemotherapy in Dogs with Non-Hodgkin's Lymphoma ». *Veterinary Radiology & Ultrasound* 50 (6): 660-68. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2009.01612.x>.
- « Le futur de la radiothérapie ». 2021. *Le Point Vétérinaire*. 1 septembre 2021. <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/le-point-veterinaire/article/n-421/le-futur-de-la-radiotherapie.html>.
- LeBlanc, Amy K., Matthew Atherton, R. Timothy Bentley, C. Elizabeth Boudreau, Jenna H. Burton, Kaitlin M. Curran, Steven Dow, et al. 2021. « Veterinary Cooperative Oncology Group-Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE v2) Following Investigational Therapy in Dogs and Cats ». *Veterinary and Comparative Oncology* 19 (2): 311-52. <https://doi.org/10.1111/vco.12677>.
- « Les effets hématologiques liés à la chimiothérapie ». s.d. Consulté le 23 mars 2022. <https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2018/11/BPA-FPI1501HEMATO.pdf>.
- Lindén, Ola, Cecilia Hindorf, Eva Cavallin-Ståhl, William A. Wegener, David M. Goldenberg, Heather Horne, Tomas Ohlsson, Lars Stenberg, Sven-Erik Strand, et Jan Tennvall. 2005. « Dose-Fractionated Radioimmunotherapy in Non-Hodgkin's Lymphoma Using DOTA-Conjugated, ⁹⁰Y-Radiolabeled, Humanized Anti-CD22 Monoclonal Antibody,

- Epratuzumab ». *Clinical Cancer Research* 11 (14): 5215-22. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-0172>.
- Lindmo, T., E. Boven, F. Cuttitta, J. Fedorko, et P.A. Bunn. 1984. « Determination of the Immunoreactive Function of Radiolabeled Monoclonal Antibodies by Linear Extrapolation to Binding at Infinite Antigen Excess ». *Journal of Immunological Methods* 72 (1): 77-89. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(84\)90435-6](https://doi.org/10.1016/0022-1759(84)90435-6).
- MacDonald, Valerie S., Douglas H. Thamm, Ilene D. Kurzman, Michelle M. Turek, et David M. Vail. 2005. « Does L-Asparaginase Influence Efficacy or Toxicity When Added to a Standard CHOP Protocol for Dogs with Lymphoma? » *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19 (5): 732-36. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2005.tb02753.x>.
- Maloney, David G. 2012. « Anti-CD20 Antibody Therapy for B-Cell Lymphomas ». *New England Journal of Medicine* 366 (21): 2008-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMct1114348>.
- Marconato, Laura, Patrick Frayssinet, Nicole Rouquet, Stefano Comazzi, Vito Ferdinando Leone, Paola Laganga, Federica Rossi, Massimo Vignoli, Lorenzo Pezzoli, et Luca Aresu. 2014. « Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Chemoimmunotherapy Clinical Trial in a Pet Dog Model of Diffuse Large B-cell Lymphoma ». *Clinical Cancer Research* 20 (3): 668-77. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2283>.
- Mellanby, R. J., M. E. Herrtage, et J. M. Dobson. 2002. « Owners' Assessments of Their Dog's Quality of Life during Palliative Chemotherapy for Lymphoma ». *Journal of Small Animal Practice* 43 (3): 100-103. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2002.tb00037.x>.
- Milenic, Diane E., Erik D. Brady, et Martin W. Brechbiel. 2004. « Antibody-Targeted Radiation Cancer Therapy ». *Nature Reviews. Drug Discovery* 3 (6): 488-99. <https://doi.org/10.1038/nrd1413>.
- Mizuno, Takuya, Yukinari Kato, Mika K. Kaneko, Yusuke Sakai, et Toshinori Shiga. 2020. « Generation of a Canine Anti-Canine CD20 Antibody for Canine Lymphoma Treatment ». *Scientific Reports* 10 (1): 11476. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68470-9>.
- Modiano, Jaime F., Matthew Breen, Robert C. Burnett, Heidi G. Parker, Seidu Inusah, Rachael Thomas, Paul R. Avery, et al. 2005. « Distinct B-Cell and T-Cell Lymphoproliferative Disease Prevalence among Dog Breeds Indicates Heritable Risk ». *Cancer Research* 65 (13): 5654-61. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-4613>.
- Morrison, S L, M J Johnson, L A Herzenberg, et V T Oi. 1984. « Chimeric Human Antibody Molecules: Mouse Antigen-Binding Domains with Human Constant Region Domains. » *Proceedings of the National Academy of Sciences* 81 (21): 6851-55. <https://doi.org/10.1073/pnas.81.21.6851>.
- Morschhauser, Franck. 2008. « Nouvelles modalités (consolidation, fractionnement) de radioimmunothérapie par 90Y-ibritumomab tiuxetan ('Zevalin') en traitement de première

ligne des lymphomes malin non hodgkinien de type folliculaire: efficacité, toxicité et approche dosimétrique personnalisée », 146.

- Morschhauser, Franck, Françoise Kraeber-Bodéré, William A. Wegener, Jean-Luc Harousseau, Marie-Odile Petillon, Damien Huglo, Lorenz H. Trümper, et al. 2010. « High Rates of Durable Responses With Anti-CD22 Fractionated Radioimmunotherapy: Results of a Multicenter, Phase I/II Study in Non-Hodgkin's Lymphoma ». *Journal of Clinical Oncology* 28 (23): 3709-16. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.7863>.
- Morschhauser, Franck, John Radford, Achiel Van Hoof, Umberto Vitolo, Pierre Soubeyran, Herve Tilly, Peter C. Huijgens, et al. 2008. « Phase III Trial of Consolidation Therapy With Yttrium-90–Ibritumomab Tiuxetan Compared With No Additional Therapy After First Remission in Advanced Follicular Lymphoma ». *Journal of Clinical Oncology* 26 (32): 5156-64. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.2015>.
- Nguyen, Frédérique, Anne Moreau, Jérémy Fourel, Florence Lemarié, Céline Moricet, Jérôme Abadie, Francois Davodeau, et Steven Gouill. 2015. « 311 dogs and cats as spontaneous animal models of human diffuse large B-cell lymphoma ». In .
- O'Connor, Colleen M., Sabina Sheppard, Cassie A. Hartline, Helen Huls, Mark Johnson, Shana L. Palla, Sourindra Maiti, et al. 2012. « Adoptive T-Cell Therapy Improves Treatment of Canine Non-Hodgkin Lymphoma Post Chemotherapy ». *Scientific Reports* 2 (1): 249. <https://doi.org/10.1038/srep00249>.
- Orbio Laboratoire. s. d. « RPCU ». Consulté le 21 avril 2022. <https://www.orbio.fr/canides-felides/analyses/urines/146-rpcu.html>.
- Penninck, Dominique, et Marc-André Anjou, éd. 2008. *Atlas of small animal ultrasonography*. Oxford, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord: Blackwell Publishing.
- Ponce, F., T. Marchal, J. P. Magnol, V. Turinelli, D. Ledieu, C. Bonnefont, M. Pastor, M. L. Delignette, et C. Fournel-Fleury. 2010. « A Morphological Study of 608 Cases of Canine Malignant Lymphoma in France With a Focus on Comparative Similarities Between Canine and Human Lymphoma Morphology ». *Veterinary Pathology* 47 (3): 414-33. <https://doi.org/10.1177/0300985810363902>.
- Press, Oliver W., Andrew G. Farr, K. Ingrid Borroz, Susan K. Anderson, et Paul J. Martin. 1989. « Endocytosis and Degradation of Monoclonal Antibodies Targeting Human B-Cell Malignancies1 ». *Cancer Research* 49 (17): 4906-12.
- Randall, Elissa K. 2016. « PET-Computed Tomography in Veterinary Medicine ». *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 46 (3): 515-33. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2015.12.008>.

- « RCP du DERMIPRED® ». s. d. Consulté le 19 mai 2022. <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=DERMIPRED+5+COMPRIMES+SECABLES+POUR+CHIENS+ET+CHATS>.
- « RCP du ZEVALIN® ». s. d. Consulté le 25 avril 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zevalin-epar-product-information_fr.pdf.
- Rosenberg, Mona P., Robert E. Matus, et Amiya K. Patnaik. 1991. « Prognostic Factors in Dogs with Lymphoma and Associated Hypercalcemia ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 5 (5): 268-71. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1991.tb03133.x>.
- Rossi, Giacomo, Michela Rossi, Claudia G. Vitali, Damiano Fortuna, Daniela Burroni, Laura Pancotto, Sonia Capecchi, et al. 1999. « A Conventional Beagle Dog Model for Acute and Chronic Infection with *Helicobacter pylori* ». *Infection and Immunity* 67 (6): 3112-20.
- Rowell, Jennie L., Donna O. McCarthy, et Carlos E. Alvarez. 2011. « Dog Models of Naturally Occurring Cancer ». *Trends in Molecular Medicine* 17 (7): 380-88. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2011.02.004>.
- Sarode, Ravindra. 2021. « Fabrication des cellules du sang - Troubles du sang - Manuels MSD pour le grand public ». 2021. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-sang/biologie-du-sang/fabrication-des-cellules-du-sang>.
- Scholz, Christian W., Antonello Pinto, Werner Linkesch, Ola Lindén, Andreas Viardot, Ulrich Keller, Georg Hess, et al. 2013. « ⁹⁰ Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan as First-Line Treatment for Follicular Lymphoma: 30 Months of Follow-Up Data From an International Multicenter Phase II Clinical Trial ». *Journal of Clinical Oncology* 31 (3): 308-13. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.1553>.
- Schwarz, Tobias, et Jimmy Saunders. 2011. *Veterinary Computed Tomography*. <https://www.lepointveterinaire.fr/boutique/livres/veterinary-computed-tomography.html>.
- Seelig, Davis, Anne Avery, E. Ehrhart, et Michael Linden. 2016. « The Comparative Diagnostic Features of Canine and Human Lymphoma ». *Veterinary Sciences* 3 (2): 11. <https://doi.org/10.3390/vetsci3020011>.
- Serres, François. 2011. « Le lymphome non hodgkinien de type B : comparaison chez l'homme et le chien ». *Le Point Vétérinaire*. 1 octobre 2011. <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/le-point-veterinaire/article-canin/n-319/le-lymphome-non-hodgkinien-de-type-b-comparaison-chez-l-homme-et-le-chien.html>.
- Sévère, Sabine, Philippe Marchand, Ingrid Guiffard, Floriane Morio, Anaïs Venisseau, Bruno Veyrand, Bruno Le Bizec, Jean-Philippe Antignac, et Jérôme Abadie. 2015. « Pollutants in pet dogs: a model for environmental links to breast cancer ». *SpringerPlus* 4 (1): 27. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-0790-4>.

- Sharkey, Robert M., Arnold Brenner, Jack Burton, George Hajjar, Stephen P. Toder, Abass Alavi, Alexander Matthies, et al. 2003. « Radioimmunotherapy of Non-Hodgkin's Lymphoma with 90Y-DOTA Humanized Anti-CD22 IgG (90Y-Epratuzumab): Do Tumor Targeting and Dosimetry Predict Therapeutic Response? » *Journal of Nuclear Medicine* 44 (12): 2000-2018.
- Shearin, Abigail L., et Elaine A. Ostrander. 2010. « Canine Morphology: Hunting for Genes and Tracking Mutations ». *PLoS Biology* 8 (3): e1000310. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000310>.
- Soyer, Cécile, et Claude Muller-Fleurisson. 2007. « Diagnostic et traitement des tumeurs des cavités nasales ». *Le Point Vétérinaire*, n° 275. <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/le-point-veterinaire/article/n-275/diagnostic-et-traitement-des-tumeurs-des-cavites-nasales.html>.
- Starrak, Gregory S., Clifford R. Berry, Rodney L. Page, Jeffrey L. Johnson, et Donald E. Thrall. 1997. « Correlation between Thoracic Radiographic Changes and Remission/Survival Duration in 270 Dogs with Lymphosarcoma ». *Veterinary Radiology & Ultrasound* 38 (6): 411-18. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1997.tb00863.x>.
- Sueiro, F.A.R., A.C. Alessi, et J. Vassallo. 2004. « Canine Lymphomas: A Morphological and Immunohistochemical Study of 55 Cases, with Observations on P53 Immunoexpression ». *Journal of Comparative Pathology* 131 (2-3): 207-13. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2004.04.002>.
- Sullivan-Chang, Loretta, Robert T. O'Donnell, et Joseph M. Tuscano. 2013. « Targeting CD22 in B-Cell Malignancies: Current Status and Clinical Outlook ». *BioDrugs* 27 (4): 293-304. <https://doi.org/10.1007/s40259-013-0016-7>.
- Takashima-Uebelhoer, Biki B., Lisa G. Barber, Sofija E. Zagarins, Elizabeth Procter-Gray, Audra L. Gollenberg, Antony S. Moore, et Elizabeth R. Bertone-Johnson. 2012. « Household Chemical Exposures and the Risk of Canine Malignant Lymphoma, a Model for Human Non-Hodgkin's Lymphoma ». *Environmental Research* 112 (janvier): 171-76. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2011.12.003>.
- Thomas, Rachael, Eric L. Seiser, Alison Motsinger-Reif, Luke Borst, Victor E. Valli, Kathryn Kelley, Steven E. Suter, et al. 2011. « Refining Tumor-Associated Aneuploidy through 'Genomic Recoding' of Recurrent DNA Copy Number Aberrations in 150 Canine Non-Hodgkin Lymphomas ». *Leukemia & Lymphoma* 52 (7): 1321-35. <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.559802>.
- Thual, Frédéric. 2016. « Naissance d'un comité d'éthique vétérinaire à Oniris ». *Le Point Vétérinaire.fr*. 2016. <https://www.lepointveterinaire.fr/actualites/actualites-professionnelles/160630-naissance-d-un-comite-d-ethique-veterinaire-a-oniris.html>.

- Tsui, Benjamin M. W., Grant T Gullberg, Eric R. Edgerton, J. Glen Ballard, J. Randolph Perry, William H. McCartney, et Jan Berg. 1989. « Correction of Nonuniform Attenuation in Cardiac SPECT Imaging | Journal of Nuclear Medicine ». *Journal of Nuclear Medicine*, n° 30: 497-507.
- Vail, D. M., G. M. Michels, C. Khanna, K. A. Selting, C. A. London, et Veterinary Cooperative Oncology Group. 2010. « Response Evaluation Criteria for Peripheral Nodal Lymphoma in Dogs (v1.0)-a Veterinary Cooperative Oncology Group (VCOG) Consensus Document ». *Veterinary and Comparative Oncology* 8 (1): 28-37. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00200.x>.
- Vail, David M., Douglas H. Thamm, et Julius M. Liptak, éd. 2020. *Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology*. St. Louis, Missouri, Etats-Unis d'Amérique: Elsevier,.
- Valli, V. E., M. San Myint, A. Barthel, D. Bienzle, J. Caswell, F. Colbatzky, A. Durham, et al. 2011. « Classification of Canine Malignant Lymphomas According to the World Health Organization Criteria ». *Veterinary Pathology* 48 (1): 198-211. <https://doi.org/10.1177/0300985810379428>.
- Vezzali, E., A. L. Parodi, P. S. Marcato, et G. Bettini. 2010. « Histopathologic Classification of 171 Cases of Canine and Feline Non-Hodgkin Lymphoma According to the WHO ». *Veterinary and Comparative Oncology* 8 (1): 38-49. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00201.x>.
- Villamil, J. Armando, Carolyn J. Henry, Allen W. Hahn, Jeffrey N. Bryan, Jeff W. Tyler, et Charles W. Caldwell. 2009. « Hormonal and Sex Impact on the Epidemiology of Canine Lymphoma ». *Journal of Cancer Epidemiology* 2009: 591753. <https://doi.org/10.1155/2009/591753>.
- Wahl, Richard L., George Sgouros, Amir Iravani, Heather Jacene, et Daniel Pryma. 2021. « Normal-Tissue Tolerance to Radiopharmaceutical Therapies, the Knowns and the Unknowns ». *The Journal of Nuclear Medicine* 62 (Supplement 3): 23S-35S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262751>.
- Waugh, Elspeth M., Alice Gallagher, Karen A. McAulay, Joaquim Henriques, Margarida Alves, Adam J. Bell, Joanna S. Morris, et Ruth F. Jarrett. 2015. « Gammaherpesviruses and canine lymphoma: no evidence for direct involvement in commonly occurring lymphomas ». *The Journal of General Virology* 96 (Pt 7): 1863-72. <https://doi.org/10.1099/vir.0.000106>.
- « Why Target CD37 ». s. d. Nordicanovector. Consulté le 2 mai 2022. <http://www.nordicanovector.com/node/321>.
- Witzig, T. E., Christine A. White, Leo I. Gordon, Gregory A. Wiseman, Christos Emmanouilides, et James L. Murray. 2016. « Safety of Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy for Relapsed Low-Grade, Follicular, or Transformed Non-Hodgkin's Lymphoma ». *Journal of Clinical Oncology* 21 (7): 1263-70. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.08.043>.

- Witzig, Thomas E., Leo I. Gordon, Fernando Cabanillas, Myron S. Czuczman, Christos Emmanouilides, Robin Joyce, Brad L. Pohlman, et al. 2002. « Randomized Controlled Trial of Yttrium-90-Labeled Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy versus Rituximab Immunotherapy for Patients with Relapsed or Refractory Low-Grade, Follicular, or Transformed B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 20 (10): 2453-63. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.11.076>.
- Witzig, Thomas E., Arturo Molina, Leo I. Gordon, Christos Emmanouilides, Russell J. Schilder, Ian W. Flinn, Mohamed Darif, Roger Macklis, Katie Vo, et Gregory A. Wiseman. 2007. « Long-Term Responses in Patients with Recurring or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Treated with Yttrium 90 Ibritumomab Tiuxetan ». *Cancer* 109 (9): 1804-10. <https://doi.org/10.1002/cncr.22617>.
- Xu-Monette, Zijun Y., Ling Li, John C. Byrd, Kausar J. Jabbar, Ganiraju C. Manyam, Charlotte Maria de Winde, Michiel van den Brand, et al. 2016. « Assessment of CD37 B-Cell Antigen and Cell of Origin Significantly Improves Risk Prediction in Diffuse Large B-Cell Lymphoma ». *Blood* 128 (26): 3083-3100. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-715094>.
- Zandvliet, M. 2016. « Canine Lymphoma: A Review ». *The Veterinary Quarterly* 36 (2): 76-104. <https://doi.org/10.1080/01652176.2016.1152633>.
- Zandvliet, M., E. Teske, J.A. Schrickx, et J.A. Mol. 2015. « A Longitudinal Study of ABC Transporter Expression in Canine Multicentric Lymphoma ». *The Veterinary Journal* 205 (2): 263-71. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.11.002>.

Déborah RUSSELL

ÉTUDE DE LA TOXICITE ET DE L'EFFICACITE D'UNE RADIOIMMUNOTHERAPIE DU LYMPHOME B DIFFUS A GRANDES CELLULES CD22+ CHEZ LE CHIEN

STUDY OF TOXICITY AND EFFICACY OF A RADIOIMMUNOTHERAPY TREATMENT ON DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA CD22+ IN DOGS

Thèse d'État de Doctorat Vétérinaire : Nantes, le 30/06/2022

RESUME

Le lymphome non hodgkinien (LNH) est le cancer hématopoïétique du chien le plus fréquent avec une incidence de 25 cas sur 100 000 individus par an. Parmi les LNH, le lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL) est majoritairement représenté chez le chien comme chez l'Homme et présente de nombreuses similitudes entre ces deux espèces. Le gold standard thérapeutique est actuellement la polychimiothérapie de type CHOP (Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicine, Oncovin® et Prednisolone) chez le chien mais ne permet que très rarement une guérison définitive et seulement 20 à 25 % des chiens traités sont toujours vivants deux ans après l'initiation du traitement. En oncologie humaine, s'est développé dans les années 2000, un nouveau type de traitement plus ciblé sur les cellules tumorales, la radioimmunothérapie (RIT). Une équipe d'Oniris a démarré un premier essai clinique de RIT visant l'antigène CD22 chez le chien atteint de DLBCL, avec escalade de dose. L'objectif principal de cette thèse vise à contribuer à ces recherches en évaluant la toxicité clinique et hématologique du protocole de RIT CD22 puis d'en documenter les premières données d'efficacité sur les deux premiers paliers de dose. A l'issue de notre travail, la dose maximale tolérée n'a pas pu être encore définie, néanmoins une toxicité globalement plus forte au palier 2 a pu être observée. Une efficacité antitumorale est mise en évidence, néanmoins insuffisante pour atteindre une rémission complète durable. Nos données préliminaires suggèrent de s'orienter vers l'utilisation d'un vecteur de plus grande affinité et confortent le rôle du chien comme modèle préclinique pour la recherche en radiothérapie vectorisée.

MOTS CLES :

- Chien
- Lymphome B diffus à grandes cellules
- Radioimmunothérapie
- Toxicité
- Efficacité thérapeutique

DATE DE SOUTENANCE : 30/06/2022