



HAL
open science

Mise en évidence d'une corrélation entre les paramètres pharmacocinétiques du carboplatine et sa toxicité et ajustement individuel de la dose lors de chimiothérapie chez le chien : étude prospective sur 15 chiens recevant une chimiothérapie au carboplatine au ChuvA

Romain Laplace

► To cite this version:

Romain Laplace. Mise en évidence d'une corrélation entre les paramètres pharmacocinétiques du carboplatine et sa toxicité et ajustement individuel de la dose lors de chimiothérapie chez le chien : étude prospective sur 15 chiens recevant une chimiothérapie au carboplatine au ChuvA. Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04415193

HAL Id: dumas-04415193

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04415193v1>

Submitted on 24 Jan 2024

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.

Copyright

Année 2023

**MISE EN ÉVIDENCE D'UNE CORRÉLATION ENTRE LES
PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DU
CARBOPLATINE ET SA TOXICITÉ ET AJUSTEMENT
INDIVIDUEL DE LA DOSE LORS DE CHIMIOTHÉRAPIE
CHEZ LE CHIEN : ÉTUDE PROSPECTIVE SUR 15 CHIENS
RECEVANT UNE CHIMIOTHÉRAPIE AU CARBOPLATINE
AU CHUVA**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE
présentée et soutenue publiquement devant
la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)
le 11 décembre 2023

par

Romain Olivier LAPLACE

sous la direction de
Matthias KOHLHAUER

JURY

Président du jury :	M. Renaud TISSIER	Professeur à l'EnvA
Directeur de thèse :	M. Matthias KOHLHAUER	Professeur à l'EnvA
Examinatrice :	Mme Ghita BENCHEKROUN	Maître de Conférences à l'EnvA

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



Version juillet 2023

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigé	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
M	Blaga	Radu	Professeur	DSBP
M	Blot	Stéphane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquibet	Loic	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Eloit	Marc	Professeur	DSBP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Federighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Professeur	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences HDR	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guéneq	Christelle	Professeur	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
Mme	Pilot-Storck	Fanny	Professeur	DSBP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Benckekroun	Ghita	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
M	Bolnot	Francois	Maître de conférences	DPASP
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Favre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DPASP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences	DPASP
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guérin	Virginie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Guéttin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Kurtz	Maxime	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Dudal	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
M	Mammeri	Mohamed	Maître de conférences	DSBP
Mme	Manguin	Estelle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
Mme	Marotto	Stéphanie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mespoules-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Quéré	Émilie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Ravary-Plumioën	Bérangère	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP
M	Tanquerel	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse, M Renaud TISSIER, Professeur à l'EnvA,

Je vous adresse mes remerciements pour avoir accepté d'être le président du jury de cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A M Matthias KOHLHAUER, Professeur à l'EnvA et directeur de cette thèse,

Un grand merci pour m'avoir dans un premier temps proposé ce sujet de thèse passionnant, et pour l'avoir ensuite encadré avec bienveillance et pédagogie, notamment sur la partie statistique. C'était un plaisir et un honneur de réaliser ma thèse sous votre supervision. Merci aussi pour votre disponibilité par mail et en rendez-vous, aussi bien sur le campus qu'en visio.

A Mme Ghita BENCHEKROUN, Maitre de conférences à l'EnvA,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury en tant qu'examinatrice de thèse. Merci aussi pour votre pédagogie et votre implication dans vos enseignements en médecine interne, aussi bien en cours qu'en rotation au CHUVA.

A Midhun et toute l'équipe des hospitalisations à l'EnvA,

Merci pour ton aide dans la réalisation des prélèvements, et plus généralement merci pour ta présence et ta bonne humeur constante au 1^e étage du CHUVA.

A ma famille et mes amis,

Merci pour votre présence à chaque instant et pour votre soutien infaillible. Je suis très fier de pouvoir soutenir cette thèse devant vous.

Table des matières

Liste des figures.....	3
Liste des tableaux	5
Liste des abréviations.....	7
Introduction	9
Première partie : préambule sur le carboplatine.....	11
1. Généralités sur les dérivés du platine en oncologie.....	11
2. Données pharmacocinétiques	12
A. Absorption	12
B. Distribution	12
C. Métabolisation et élimination	13
D. Evolution de la concentration plasmatique.....	13
3. Données pharmacodynamiques	15
4. Toxicité	17
A. Toxicité des dérivés platinés.....	17
B. Grading des effets indésirables : consensus du Veterinary Cooperativ Oncology Group	18
C. Grading et incidences des effets indésirables lors de chimiothérapie au carboplatine ...	20
5. Indications et modalités d'utilisation	22
A. Indications du carboplatine	22
B. Utilisation en oncologie humaine	23
C. Utilisation en oncologie vétérinaire	24
a. Le carboplatine comme chimiothérapie adjuvante lors d'ostéosarcome appendiculaire	
chez le chien	25
b. Les mélanomes malins.....	26
c. L'hémangiosarcome canin.....	26
d. Tumeurs des cavités nasales	26
e. Carcinome à cellules transitionnelles de la vessie	27
f. Tumeurs mammaires de la chienne.....	28
g. Adénocarcinomes des glandes apocrines des sacs anaux.....	30
h. Administration intrapéritonéale du carboplatine en oncologie vétérinaire.....	30
i. Administration intratumorale du carboplatine en oncologie vétérinaire.....	30
j. Perspectives.....	31
D. Modalités d'utilisation.....	31
6. Dose de carboplatine à administrer lors d'une séance de chimiothérapie	34
A. Chez l'homme.....	35
B. Chez le chat	36
C. Chez le chien.....	37
a. Données actuelles	37
b. Variabilité pharmacocinétique du carboplatine par la méthode de pharmacocinétique	
de population	37
Deuxième partie : étude expérimentale	39
1. Matériel et méthode.....	39
A. Approbation par le comité d'éthique de recherche clinique de l'EnvA	39
B. Critères d'inclusion	39

C. Critères d'exclusion	39
D. Elaboration de la fiche de suivi	40
E. Protocole de la chimiothérapie.....	40
F. Critères de toxicité évalués.....	41
a. Calcul de la concentration maximale C_{max}	42
b. Calcul de l'aire sous la courbe AUC.....	42
G. Analyse statistique.....	42
2. Résultats	42
A. Toxicité digestive	44
B. Toxicité hématologique.....	44
a. Description des résultats.....	44
b. Corrélation entre le C_{max} et les paramètres hématologiques.....	44
i. Corrélation entre le C_{max} et la réduction des plaquettes à 14 jours	44
ii. Corrélation entre le C_{max} et la neutropénie à 14 jours	45
c. Corrélation entre l'AUC et les paramètres hématologiques	46
i. Corrélation entre l'AUC et la réduction des plaquettes à 14 jours.....	46
ii. Corrélation entre l'AUC et la neutropénie à 14 jours.....	47
C. Exemple d'application pratique.....	47
3. Discussion.....	48
Conclusion.....	51
Liste des références bibliographiques	53
Annexes	61

Liste des figures

Figure 1 : Structure du carboplatine (à gauche) et du cisplatine (à droite), par van der Vijgh (1991).....	11
Figure 2 : Représentation schématique de la structure d'adduits intrabrin et interbrin d'après Chatelut, (2011).....	16
Figure 3 : Corrélation entre Cmax prédit et la réduction de la numération plaquettaire à 14 jours.	45
Figure 4 : Corrélation entre AUC prédite et la réduction de la numération plaquettaire à 14 jours.	46
Figure 5 : Détermination de l'AUC _{cible} en acceptant une diminution de la numération plaquettaire de 50 %.....	47

Liste des tableaux

Tableau 1 : Grading de la sévérité des effets indésirables chez le chien d'après Veterinary Cooperative Oncology Group - Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE v2) following investigational therapy in dogs and cats v2 (2021).	19
Tableau 2 : Principales indications d'utilisation du carboplatine chez l'homme et le chien (Uzel, 2020)	22
Tableau 3 : Bonnes pratiques et modalités d'emploi des médicaments anticancéreux (Bastien et al., 2009).....	32
Tableau 4 : Posologie de carboplatine chez le patient insuffisant rénal (Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM, 2023).....	35
Tableau 5 : Aire sous la courbe cible lors de chimiothérapie au carboplatine chez l'humain (Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM, 2023).....	36
Tableau 6 : Caractéristiques épidémiologiques des chiens inclus dans l'étude.....	43
Tableau 7 : Incidence et grade des effets secondaires survenus suite à la séance de chimiothérapie.....	43
Tableau 8 : Paramètres de l'équation modélisant l'effet du C_{max} sur la réduction de la numération plaquettaire à 14 jours	45
Tableau 9 : Paramètres de l'équation modélisant l'effet de l'AUC sur la réduction de la numération plaquettaire à 14 jours	46

Liste des abréviations

51-CrEDTA : EDTA marqué au Chrome 51

ADK : Adénocarcinome

ADN : Acide désoxyribonucléique

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AUC : Aire sous la courbe (« area under the curve » en anglais)

BSA : Surface corporelle (« body surface area » en anglais)

CHUVA : Centre hospitalier universitaire vétérinaire d'Alfort

$\beta_{ID_CL_creat}$: Facteur de pondération de la clairance par la valeur de la créatininémie de l'individu

$\beta_{ID_CL_ste}$: Facteur de pondération de la clairance d'erreur lié au statut de stérilisation de l'animal

C : concentration en carboplatine

Cl : Clairance

Cl_i : Clairance individuelle

Cl_{pop} : Clairance de la population

Creat_i : Concentration sanguine de créatinine de l'individu

COX : Cyclooxygénase

DFG (ou GFR) : Débit de filtration glomérulaire (« glomerular filtration rate » en anglais)

E(X) : Effet (réduction de la numération plaquettaire ou leucocytaire) en fonction du paramètre X

E_{max} : Effet maximal

EC₅₀ : valeur de X entraînant 50 % de l'effet maximal.

EDTA : Acide éthylènediaminetétraacétique

ERCC1 : Excision repair cross-complementing rodent repair deficiency complementation group 1

F : Femelle entière

FS : Femelle stérilisée

GSTP1 : Enzymes du groupe glutathion-S-transférases

M : Mâle

MS : Mâle stérilisé

MMR : Mismatch repair (mécanisme de biologie moléculaire)

V_i : Volume de distribution de l'individu

V_{pop} : Volume de distribution de la population

W : Poids (« weight » en anglais)

X : Paramètre évalué (en l'occurrence AUC ou Cmax)

Introduction

Le carboplatine est une molécule anticancéreuse dérivée du platine utilisée en médecine humaine et vétérinaire depuis la fin des années 1980. Cette molécule a été développée dans le but d'améliorer les effets anticancéreux du cisplatine tout en réduisant les effets secondaires de ce dernier. Le carboplatine est utilisé lors de chimiothérapie de nombreux types de tumeurs (sarcomes, carcinomes, mélanomes, *etc.*) qui seront détaillés par la suite.

Comme toute molécule anticancéreuse, le carboplatine possède une marge thérapeutique étroite, et donc un risque de surdosage important. Il est ainsi nécessaire d'administrer une dose optimisant les effets thérapeutiques tout en limitant les effets secondaires. Cependant la pharmacocinétique du carboplatine chez le chien est actuellement peu décrite dans la littérature et disposer d'un modèle pharmacocinétique de la molécule est un préambule indispensable pour pouvoir ajuster la dose afin de limiter le risque d'effets indésirables.

En médecine humaine, la formule de Calvert tient compte de la clairance rénale pour ajuster la dose de carboplatine à administrer lors d'une chimiothérapie. De même chez le chat, Bailey et al.(2009b) ont établi une formule semblable, prenant en compte le débit de filtration glomérulaire.

Aucune étude sur la variabilité pharmacocinétique du carboplatine n'avait été publiée chez le chien, jusqu'à la thèse du Docteur Marie Uzel en 2020, qui constitue la première partie de ce projet CarboPOP : le développement d'un modèle de pharmacocinétique de population du carboplatine chez le chien.

La présente thèse a quant à elle pour objectif d'appliquer ce modèle à d'autres animaux traités par chimiothérapie au carboplatine afin de déterminer s'il est possible d'établir un modèle toxicodynamique du carboplatine. Cela permettra, *in fine*, de pouvoir administrer les doses les plus adaptées lors de chimiothérapie chez le chien, et ainsi de bénéficier des effets thérapeutiques avec le maximum d'efficacité tout en limitant les effets secondaires.

Ce projet a été financé par Agreenium et a nécessité l'implication des quatre écoles nationales vétérinaires pour le recrutement des animaux. Je me suis personnellement impliqué dans la réalisation des prélèvements sanguins avec l'aide des équipes de médecine et d'hospitalisation du CHUVA, ainsi que dans la collecte des résultats et leurs analyses avec l'aide de mon directeur de thèse.

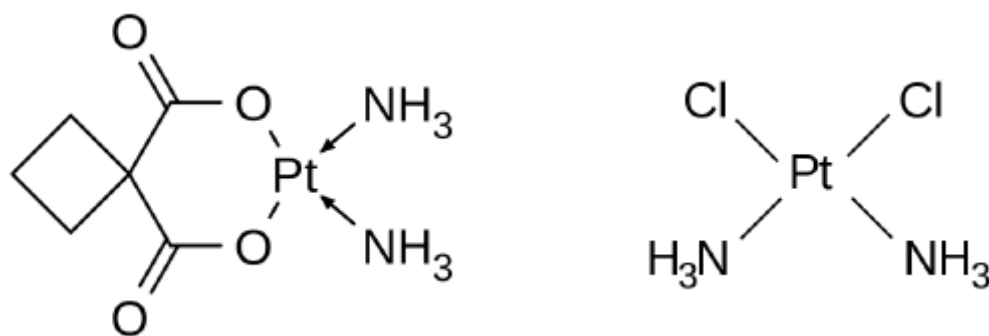
Première partie : préambule sur le carboplatine

1. Généralités sur les dérivés du platine en oncologie

L'action cytotoxique, caractérisant les molécules anticancéreuses, du cisplatine a été découverte fortuitement par le chimiste Barnett Rosenberg en 1965. Deux autres dérivés du platine ont ensuite été découverts puis commercialisés : le carboplatine, analogue du cisplatine et commercialisé à la fin des années 1980, qui a l'avantage de présenter de moindres effets indésirables que la molécule historique et l'oxaliplatine (diaminocyclohexane platine). Ces trois molécules, toutes dérivées du platine II, présentent des similitudes physicochimiques et pharmacologiques (formation d'adduits au niveau de l'ADN notamment) mais leurs différences structurales permettent d'expliquer les différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre ces trois molécules (Chatelut, 2011).

Le carboplatine (ou cis-diamine-1,1-cyclobutane decarboxylate-platine en nomenclature chimique officielle), est constitué d'un atome de platine tétravalent lié à un groupement cyclobutane dicarboxyle et à deux groupements amines, et sa structure chimique est illustrée sur la figure 1 (van der Vijgh, 1991). Contrairement au cisplatine (cis-diaminedichloroplatine) qui est constitué d'un atome de platine tétravalent lié quant à lui à deux atomes de chlore en plus des groupements amines. Les deux groupements amines sont des ligands inertes et confèrent stabilité à la molécule. Les autres ligands sont responsables des propriétés physico-chimiques en étant échangeables.

Figure 1 : Structure du carboplatine (à gauche) et du cisplatine (à droite), par van der Vijgh (1991).



Le carboplatine est dix fois plus hydrosoluble que le cisplatine grâce aux liaisons hydrogènes se formant entre les atomes d'oxygène du groupe cyclobutane et les molécules d'eau. Il est ainsi très stable en solution aqueuse, ce qui permet sa conservation pendant plusieurs mois et son administration par voie injectable (van der Vijgh, 1991).

2. Données pharmacocinétiques

A. Absorption

Le carboplatine n'est historiquement administré que par voie intraveineuse stricte car d'une part, sa biodisponibilité par voie orale est incomplète et variable, et d'autre part car les effets indésirables digestifs sont accentués (toxicité digestive locale en plus des effets émétisants centraux).

Plus récemment, l'effet de l'administration de carboplatine par voie sous-cutanée a été décrite chez le chien. Dans une étude publiée en 2021, des chiens ont reçu du carboplatine à la dose de 300 mg/m² par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée. Les analyses statistiques révèlent alors qu'il n'y avait pas de différence significative de toxicité entre les deux voies d'administration, et aucune toxicité cutanée n'a été retrouvée lors d'injection sous-cutanée de carboplatine. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale en carboplatine était significativement supérieur pour la voie sous cutanée (72 min) que la voie intraveineuse (30 min), et le temps au bout duquel la concentration plasmatique minimale de carboplatine (1,0 µg/MI) pouvait encore être détectée était significativement plus long lors d'injection sous-cutanée (6 h) que d'injection intraveineuse (4 h). L'aire sous la courbe du carboplatine administré par voie sous-cutanée était significativement plus faible (41,5 µg/MI.h) que pour la voie intraveineuse (63,1 µg/MI.h). Les auteurs concluent donc que l'administration sous-cutanée de carboplatine pourrait être efficace pour le traitement de cancers chez les chiens, lorsque l'administration intraveineuse n'est pas réalisable (Iwano *et al.*, 2021).

B. Distribution

Un faible pourcentage des dérivés platiniques se lie de manière covalente et irréversible aux protéines plasmatiques au niveau des groupements thiols des acides aminés soufrés (tels que la cystéine) dans les premières heures, ce pourcentage augmentant avec le temps. L'hydrolyse du carboplatine est plus lente que celle du cisplatine, et donc la liaison aux protéines plasmatiques du diaquaplatine provenant du carboplatine est plus faible qu'avec le cisplatine (Wagstaff *et al.*, 1989).

Il a aussi été mis en évidence que le carboplatine présente une plus grande concentration dans le foie, les reins, la peau et les tumeurs que le cisplatine. De plus, l'accumulation en carboplatine est plus grande dans les tissus pulmonaires et hépatiques tumoraux que dans les tissus pulmonaires et hépatiques sains. Ces observations, en faveur d'une plus grande sélectivité du carboplatine pour les tissus tumoraux, ont été confirmées lors d'études *in vivo* comparant neuf complexes platinés, dont le carboplatine et le cisplatine. Il a en effet été mis en évidence qu'il y avait, avec le carboplatine, d'avantage de réactions de phosphorylation au sein de la tumeur sans augmentation de phosphorylation des tissus rénaux ou hépatiques sains (Wagstaff *et al.*, 1989).

La distribution du carboplatine dans les différents organes de souris a été étudiée par Boven *et al.* (1985) chez des souris portant une xénogreffe humaine de carcinome des ovaires, ainsi que par Siddik *et al.* (1988) chez des souris Balb/C-nu (souris immunodéficientes pour la recherche en immuno-oncologie). Les concentrations plasmatiques et dans les différents tissus en platine ont été mesurées 24 heures après une injection intraveineuse unique de carboplatine à la dose maximale tolérée. Les concentrations les plus importantes ont été retrouvées dans les reins (3,5 à 5,1 mg/kg), le foie (2,2 à 5,1 mg/kg), la peau (5,4 mg/kg) et l'iléum (4,5 mg/kg). Des concentrations plus faibles

ont été retrouvées dans la rate, les poumons, les muscles, le cœur, les testicules (0,48 à 2,1 mg/kg) ainsi que dans le cerveau, le tissu adipeux, le sérum et la moelle osseuse (0,023 à 0,32 mg/kg). L'activité antitumorale n'était pas prédictible avec les concentrations en platine des tumeurs (0,8 à 0,9 mg/kg).

C. Métabolisation et élimination

La fraction de la dose de molécule administrée liée avec les protéines est éliminée avec les protéines, et donc subit un catabolisme hépatique très lent, avec un temps de demi-vie terminale de plusieurs semaines. Cependant, cette fraction liée aux protéines plasmatique perd toute possibilité d'activité thérapeutique car les dérivés platiniques sont alors séquestrés dans le plasma. La fraction de carboplatine qui conserve son efficacité est donc liée à la fraction libre dans le plasma, et est éliminée par voie rénale, essentiellement par filtration glomérulaire passive, contrairement au cisplatine qui lui subit aussi des phénomènes actifs de sécrétion et de réabsorption (Daley-Yates et McBrien, 1982). C'est la raison pour laquelle les études de pharmacocinétique du carboplatine doivent mesurer les concentrations plasmatiques ultra filtrables.

Le carboplatine subissant une hydrolyse plus lente que le cisplatine, sa fraction liée aux protéines plasmatiques est plus faible et donc le carboplatine est majoritairement éliminé par voie urinaire ; contrairement au cisplatine majoritairement éliminé après métabolisation hépatique de la fraction liée aux protéines plasmatiques.

Une étude sur l'élimination du carboplatine après administration intraveineuse chez 12 chiens beagles a montré qu'en 24 heures, 46 % de la dose administrée était excrétée dans les urines, et 70 % en 72 heures (Gaver *et al.*, 1988). Ceci conduit à réduire les doses administrées chez les patients avec une diminution de la fonction rénale.

D. Evolution de la concentration plasmatique

Afin d'adapter au mieux la posologie d'administration du carboplatine à chaque animal traité, il est nécessaire de prédire la clairance du carboplatine, cette dernière étant étroitement dépendante du débit de filtration glomérulaire (Egorin et Jodrell, 1992). Dans son article publié en 2019, Calvert retrace l'histoire du carboplatine. Les études pharmacocinétiques ont montré que l'excrétion urinaire du carboplatine était très élevée : environ 80 % de la dose administrée. De plus, la clairance en carboplatine est presque identique au débit de filtration glomérulaire (ou Glomerular Filtration Rate en anglais, GFR), qui a pu être mesuré précisément en utilisant la méthode d'injection de 51-CrEDTA (Calvert, 2019). Collins et ses collaborateurs ont montré, pour plusieurs molécules, que l'exposition de l'organisme à une molécule via l'aire sous la courbe était meilleure pour prédire la toxicité de la molécule que la dose administrée (Collins *et al.*, 1986). Calvert et ses collaborateurs ont ainsi formulé l'hypothèse suivante : s'ils arrivaient à normaliser l'aire sous la courbe de chaque patient traité au carboplatine, ils pourraient réduire la variabilité de la toxicité (un des problèmes de la myélotoxicité du carboplatine étant qu'elle est difficilement prévisible, certains patients recevant de « faibles doses » de carboplatine ayant développé une thrombocytopenie sévère). C'est ainsi qu'un modèle monocompartimental de pharmacocinétique du carboplatine a été construit, et s'est avéré précis pour prédire l'aire sous la courbe. Une formule dérivée provisoire a ainsi été décrite pour calculer la dose permettant d'atteindre l'aire sous la courbe visée (AUC_{target}) :

$$Dose = AUC_{target} \times (1,2 \times GFR + 23). \text{ (Calvert } et al., 1985)$$

Cette formule a ensuite été testée sur 31 patients puis a été affinée :

$$\text{Formule de Calvert (1989) : } Dose = AUC_{target} \times (GFR + 25)$$

Cette formule a rapidement été appelée « formule de Calvert » suite à son utilisation à travers le monde pour sa réduction de la thrombocytopenie (Calvert *et al.*, 1989). L'utilisation d'une formule basée sur la fonction rénale permet non seulement de réduire la dose pour les patients avec une fonction rénale diminuée, mais aussi d'augmenter la dose et donc d'améliorer l'effet thérapeutique chez les patients avec une fonction rénale supérieure à la moyenne. Ces derniers étaient en effet sous-dosés lors de calcul de dose ne prenant en compte que la surface corporelle, ce qui ajoutait donc un biais à l'interprétation des essais cliniques, aussi bien sur la toxicité que sur l'efficacité, menés sur ces patients, notamment ceux souffrant de cancer des testicules, majoritairement des hommes jeunes avec des débits de filtration glomérulaire significativement supérieur à ceux retrouvés dans les populations de patients souffrant de cancers ovariens.

D'autres formules ont été publiées comme celles de Merrill Egorin (prédisant le nadir plaquettaire) ou encore celle d'Etienne Chatelut (basée sur la créatinine plasmatique) mais elles ne sont, pour diverses raisons, pas largement utilisées (Calvert, 2019).

Chez l'Homme, le carboplatine décrit une pharmacocinétique linéaire pour des doses allant jusqu'à 2 400 mg/m² (van der Vijgh, 1991). De même chez le chien, le carboplatine suit aussi une pharmacocinétique linéaire pour des doses comparables à celles utilisées en médecine humaine. De plus, l'aire sous la courbe et la concentration maximale plasmatique augmentent de manière linéaire avec la dose administrée, tandis que la clairance, le volume de distribution et le temps de demi-vie sont indépendants de la dose administrée (Gaver *et al.*, 1988). Une analyse pharmacocinétique menée en 1993 suggère quant à elle que le temps de demi-vie, l'aire sous la courbe et le temps de clairance étaient indépendants de la dose administrée, alors que le volume de distribution était significativement dépendant de la dose lorsque cette dernière est comprise entre 100 et 150 mg/m². Après injection d'une dose intraveineuse de 20 à 1 600 mg/m² à des femmes atteintes de cancer des ovaires, différents paramètres pharmacocinétiques ont été évalués : la demi-vie de distribution est de 83 à 96 minutes et le volume de distribution est de 16 à 20 litres.

Dans sa thèse, qui représentait la première partie notre étude, Marie Uzel (2020) a montré que la formule de la concentration en carboplatine C chez un chien à un instant t est la suivante :

$$C(t) = \frac{dose}{V_i} \times e^{-\frac{Cl_i}{V_i} \times t}$$

Avec V_i le volume de distribution de l'individu et Cl_i la clairance de l'individu.

Le volume de distribution de l'individu est influencé par l'âge de l'animal et sa formule est la suivante (Uzel, 2020) :

$$\log(V_i) = \log(4,43) + 0,0258 \times \hat{age} + 0,0276 + 0,0323$$

La clairance de l'individu est influencée par le statut stérilisé ou non et la valeur de la créatinémie, qui devraient donc être pris en compte pour chaque calcul afin d'obtenir les résultats les plus justes et précis possible, et dont la formule est la suivante (Uzel, 2020) :

$$Cl_i = Cl_{pop} \times e^{\beta_{ID_cl_creat} \times creat_i} \times e^{\beta_{ID_cl_ste}}$$

Où Cl_{pop} représente la clairance de la population, $\beta_{ID_cl_creat}$ un facteur de pondération de la clairance par la valeur de la créatinémie de l'individu $creat_i$, $\beta_{ID_cl_ste}$ un facteur de pondération de la clairance d'erreur lié au statut de stérilisation de l'animal.

Lors de la validation du modèle, il a été démontré que :

- $V_{pop} = 4,43 \text{ L/kg}$
- $Cl_{pop} = 5,71. \text{ kg}^{-1}$
- $\beta_{ID_cl_creat} = -0,041$
- $\beta_{ID_cl_ste} = -0,21$ en cas de stérilisation, 0 en cas de non stérilisation.

Or l'aire sous la courbe est liée à la clairance par la formule suivante :

$$Cl = \frac{dose}{AUC}$$

Avec AUC l'aire sous la courbe en mg.h.L^{-1} , Cl la clairance en $\text{L.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ et la dose en mg.kg^{-1} .

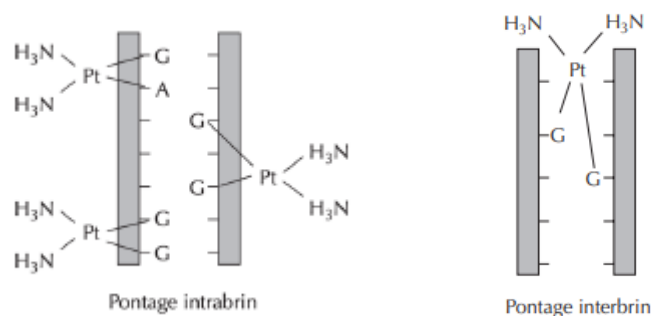
Grâce à ce modèle, on peut donc connaître la dose de carboplatine à administrer en fonction de l'aire sous la courbe visée.

3. Données pharmacodynamiques

Le carboplatine subit, au contact d'un milieu aqueux, une hydrolyse spontanée des « groupements partants » formant alors le diaquaplatine, métabolite actif de la molécule. Il est formé dès le niveau plasmatique après l'injection intraveineuse. Ce métabolite actif est le même que dans le cisplatine, la différence résidant uniquement dans les groupements partants liés initialement au platine. Le carboplatine est en revanche plus stable que son analogue vis-à-vis de l'hydrolyse, et donc son hydrolyse est plus lente.

L'activité anticancéreuse du carboplatine s'explique par la formation de liaisons covalentes entre les dérivés diaquaplatines et différentes bases de l'ADN, notamment l'azote sept de la guanine. Les adduits de platine ainsi formés sont composés à 90 % de ponts intrabrins (qui relient deux atomes d'azote de deux guanines adjacentes sur un même brin d'ADN), et de 10 % de ponts interbrins, qui distordent la double hélice d'ADN, perturbant ainsi les réplifications et transcriptions de l'ADN et provoquant la mort cellulaire (Riviere et Papich, 2018).

Figure 2 : Représentation schématique de la structure d'adduits intrabrin et interbriin d'après Chatelut, (2011).



D'autres phénomènes complètent ce mécanisme d'action : pénétration intracellulaire du diaquaplatine grâce à des protéines de transport membranaires ou encore protection des adduits formés par des protéines appartenant à la famille « high mobility group ». (Fuentes *et al.*, 2003; Rabik et Dolan, 2007). Le système « mismatch repair » (MMR) est capable de reconnaître les adduits constitués de diamminoplatine mais ne peut pas les réparer, et conduit la cellule vers l'apoptose. Il est donc nécessaire que le type de cancer traité par le carboplatine soit composé de cellules qui expriment le MMR (Fink *et al.*, 1996). Les dérivés platinés n'ont en théorie aucun effet sur les cellules quiescentes (Lanore et Delprat, 2002).

La cytotoxicité des dérivés du platine est cycle-dépendante : ils ne sont actifs que sur les cellules en période de division cellulaire, et l'intensité de l'effet cytotoxique est fonction du produit temps – concentration, contrairement aux antimétabolites qui sont concentration-dépendants (par exemple, des analogues de la pyrimidine comme le fluorouracile). C'est la raison pour laquelle le paramètre pharmacocinétique le plus pertinent à évaluer est l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps, et que l'administration de cette molécule a lieu en perfusion intraveineuse rapide (Chatelut, 2011).

Différents types de résistance des cellules tumorales au carboplatine sont décrits dans la littérature :

- faible expression des protéines de transport membranaires réduisant alors la pénétration du diaquaplatine en intracellulaire, lieu d'action des molécules (Song *et al.*, 2004) ;
- surexpression des enzymes du groupe glutathion-S-transférases (GSTP1) qui inactivent les métabolites actifs du carboplatine avant la formation d'adduits en les conjuguant au glutathion (Rudin *et al.*, 2003), ce qui confirme d'ailleurs la découverte de Nakagawa et al. (1988) qui avaient constaté que les cancers pulmonaires à petites cellules étaient plus sensibles au carboplatine que les cancers pulmonaires d'un autre type et que c'était inversement corrélé à la quantité de GSTP1 exprimée par la tumeur (Wagstaff *et al.*, 1989) ;
- surexpression de la protéine « excision repair cross-complementing rodent repair deficiency complementation group 1 » (ERCC1) qui permet l'excision de nucléotides et donc la réparation de l'ADN après avoir subi la formation d'adduits (Martin *et al.*, 2008).

4. Toxicité

Les molécules utilisées en chimiothérapie ciblent les mécanismes de prolifération cellulaire. Elles atteignent donc les cellules tumorales mais aussi les cellules saines de l'organisme, et notamment les cellules à division rapide, comme les cellules de la moelle osseuse, de l'épithélium intestinal, des gonades ou encore des follicules pileux. Cela provoque donc des effets indésirables, qu'on appelle effets toxiques non spécifiques ; les effets toxiques spécifiques étant ceux liés à l'action de la molécule indépendamment de son effet cytotoxique. Ce sont ces effets toxiques qui limitent la dose de molécule à administrer. En effet, un des principes de la chimiothérapie est d'administrer la dose maximale tolérable jusqu'à la toxicité limitant la dose, afin d'assurer la meilleure efficacité possible du traitement. La toxicité limitant la dose dépend du type de molécule utilisé pour la chimiothérapie mais, dans tous les cas, il est fondamental de savoir quels effets secondaires sont attendus avec le protocole utilisé, et de contrôler régulièrement ces paramètres. Ces évaluations peuvent être basées sur la clinique (par exemple pour la toxicité digestive : diarrhée, vomissements, *etc.*) ou sur des analyses de laboratoire (hémogramme et profil biochimique principalement).

A. Toxicité des dérivés platinés

Le cisplatine est néphrotoxique (toxicité dose-limitante), neurotoxique (neurotoxicité périphérique cumulative irréversible) et ototoxique. La néphrotoxicité est si importante qu'elle conduit à mettre en place de manière obligatoire des protocoles de diurèse forcée et d'hyperhydratation chez l'homme et le chien afin de limiter le plus possible la nécrose tubulaire (Chatelut, 2011). Une toxicité digestive importante est également rapportée de manière constante dans les protocoles à base de cisplatine (effet émétisant très important). Chez le chat, il existe aussi une toxicité pulmonaire aiguë parfois létale, qui explique sa non-utilisation dans cette espèce (Lanore et Delprat, 2002).

Cette toxicité rénale, neurologique et otologique n'est habituellement pas retrouvées dans les protocoles à base de carboplatine, ces dernières étant même qualifiées de « rares » par Wagstaff *et al.* (1989). Il a cependant été observé une ototoxicité en cas d'administration de carboplatine à des doses largement supérieures aux doses habituelles (doses cinq fois supérieures) lors d'intensification des protocoles (Chevreau *et al.*, 2005). D'autres effets indésirables moins fréquents ont également été décrits chez l'homme (hypersensibilité, hépatotoxicité, *etc.*). En revanche, les nausées et vomissements restent très fréquents (environ 70 %), et plus particulièrement six à douze heures après administration (Calvert *et al.*, 1989), mais sont généralement d'intensité modérée (contrairement à une intensité plus importante avec le cisplatine), et l'administration d'antiémétiques habituellement utilisés permet l'amélioration de ces symptômes. Cette toxicité digestive ne limite d'ailleurs que très rarement la dose. Dans différents essais cliniques, divers exemples d'augmentation des paramètres rénaux (créatinine, urée) et de diminution du taux de filtration glomérulaire, occasionnelles et réversibles, ont pu être rapporté suite à l'administration de carboplatine. Un autre effet secondaire parfois observé est l'alopécie (Wagstaff *et al.*, 1989).

La toxicité dose-limitante du carboplatine est la myélotoxicité caractérisée par une thrombocytopenie, et moins fréquemment une neutropénie voire une anémie. Celles-ci sont d'autant plus sévères que les patients sont âgés, présentent une pathologie rénale ou ont déjà subi un ou plusieurs protocoles de chimiothérapie, ces effets secondaires étant cumulatifs (Hartmann et Lipp, 2003 ; Wagstaff *et al.*, 1989). Cette myélotoxicité est comparable voire plus importante avec le carboplatine qu'avec le cisplatine (Rose et Schurig, 1985).

Chez les carnivores domestiques, les effets indésirables sont moins intenses que chez l'humain, et quelques variabilités ont pu être identifiées. Les signes digestifs, d'intensité modérée, sont d'apparition tardive, entre le 4^e et le 6^e jour. De plus, une association entre le poids et la toxicité digestive a été mise en évidence lors d'une étude sur le traitement des mélanomes canins : les chiens ayant développé des signes de toxicité digestive pesaient en moyenne 9,9 kg, contre 19,3 kg en moyenne pour les chiens n'en ayant pas développé (Rassnick *et al.*, 2001).

B. Grading des effets indésirables : consensus du Veterinary Cooperative Oncology Group

En 2021, le Veterinary Cooperative Oncology Group a mis à jour son consensus de 2011 qui établit un score de sévérité des effets indésirables chez le chien et le chat par catégorie. Chaque effet indésirable est classé dans un tableau et permet d'obtenir le grade final. Les différentes catégories se rapportent aux effets indésirables du site d'administration, allergiques/immunologiques, hématologiques, cavitaires, cardiaques, de coagulation, cliniques, dermatologiques, otologiques, endocrines, gastro-intestinaux, hémorragiques, hépato-biliaires/pancréatiques, métaboliques, musculo-squelettiques, neurologiques, oculaires, algiques, respiratoires, génito-urinaires, néoplasiques, des fonctions reproductives, vasculaires et enfin aux effets indésirables chirurgicaux-anesthésique, peropératoires ou post-opératoires – (LeBlanc *et al.*, 2021).

Le tableau 1 ci-dessous récapitule les principaux effets indésirables rencontrés lors de chimiothérapie au carboplatine : myélosuppression et toxicité digestive.

Tableau 1 : Grading de la sévérité des effets indésirables chez le chien d'après Veterinary Cooperative Oncology Group - Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE v2) following investigational therapy in dogs and cats v2 (2021).

Toxicité	Grade				
	1	2	3	4	5
Etat général	Animal asymptomatique ou avec des symptômes minimes. Aucune nécessité de prise en charge.	Animal présentant des effets indésirables légers à modérés. Aucune nécessité de prise en charge. Nécessité de limiter modérément les activités de la vie quotidienne.	Animal présentant des effets indésirables sévères mais qui n'engagent pas le pronostic vital. Nécessité de limiter significativement les activités de la vie quotidienne. Indication d'hospitalisation.	Animal présentant des effets indésirables engageant le pronostic vital. Nécessité d'une prise en charge d'urgence.	Mort de l'animal secondaire aux effets indésirables
Hématologique					
<u>Thrombocytopénie</u> (cellules/ μ L)	100 000 – 140 000	50 000 – 99 000	25 000 – 49 000	< 25 000	Décès
<u>Neutropénie</u> (cellules/ μ L)	1 500 – 3 000	1 000 – 1 499	500 - 999	< 500	Décès
Gastro-intestinale <u>Diarrhée et/ou vomissements</u>	Diarrhée/vomissements durant <24 heures se résolvant avec ou sans médicaments et/ou perfusion	Diarrhée/vomissements durant >24 heures	Diarrhée/vomissements nécessitant une hospitalisation	Diarrhée/vomissements engageant le pronostic vital : effondrement hémodynamique	Décès

C. Grading et incidences des effets indésirables lors de chimiothérapie au carboplatine

La myélotoxicité d'une molécule est caractérisée par sa valeur de nadir. Le nadir est une notion toxicologique et pharmacologique qui correspond au moment où la concentration d'un paramètre hématologique ou biochimique sanguin atteint son minimum après l'administration de la molécule. Ce nadir varie selon les molécules utilisées mais aussi selon les individus. Pour le carboplatine, chez l'homme, le nadir des thrombocytes est atteint en 14 à 21 jours (Wagstaff *et al.*, 1989) alors que chez le chien, le nadir des thrombocytes est atteint en 11 à 14 jours (plus rarement à 21 jours). Un nadir des neutrophiles a aussi été déterminé chez le chien, atteint lui aussi en 11 à 14 jours (Page *et al.*, 1993 ; Withrow et Vail, 2007).

La sévérité de la thrombocytopenie et de la neutropénie semble être dose-dépendante, et la myélosuppression semble de plus être réversible (Calvert *et al.*, 1989 ; Wagstaff *et al.*, 1989). C'est la raison pour laquelle le carboplatine est administré à de fortes doses (dose maximale tolérable) avec des intervalles longs entre chaque séance de chimiothérapie. Ces périodes de repos permettent aux tissus sains touchés par les molécules cytotoxiques (moelle osseuse et épithélium digestif principalement pour le carboplatine) de se régénérer. Dès que les tissus sains de l'organisme ont récupéré, on recommence l'administration de la molécule, car les tissus sains ont une capacité de régénération plus rapide que les tissus cancéreux. Les intervalles de repos pour le carboplatine sont de minimum trois semaines. Ceci limite aussi la toxicité cumulative (Withrow et Vail, 2007). Contrairement au chien chez qui le principal effet secondaire est la thrombocytopenie, la plus forte toxicité du carboplatine chez le chat est la neutropénie (Bailey *et al.*, 2009b ; Kisseberth *et al.*, 2008).

Cette myélosuppression a bien été quantifiée dans diverses études de pharmacologie humaine : 37 % des patients recevant du carboplatine à la dose de 400 mg/m² ont présenté une thrombocytopenie sévère (Wiltshaw, 1985), et 80 % des patients recevant une dose de 520 mg/m² ont présenté une thrombocytopenie sévère (Calvert *et al.*, 1989). Une leucopénie a été rapportée chez 27 à 38 % des patients traités avec du carboplatine uniquement dans trois études différentes. Il a cependant été démontré que l'association de carboplatine avec d'autres molécules de chimiothérapie (comme par exemple le paclitaxel) diminuait l'intensité de la myélosuppression (Calvert, 1997).

De même en oncologie vétérinaire, les incidences des différents effets indésirables survenus suite à l'administration de carboplatine sont précisées dans les études. En voici quelques exemples.

Une étude rétrospective incluant 101 chiens traités avec du carboplatine (doses comprises entre 240 et 300 mg/m²) pour différents types de cancer s'est intéressée à l'incidence des effets indésirables selon le poids de l'animal. Chez les chiens de moins de 10 kg, 38 % ont présenté une thrombocytopenie de grade trois ou quatre et 61 % d'entre eux ont présenté une neutropénie de grade trois ou quatre. Chez les chiens de 10 à 15 kg, 25 % ont présenté une thrombocytopenie de grade trois ou quatre et 38 % d'entre eux ont présenté une neutropénie de grade trois ou quatre. Chez les chiens de plus de 15 kg, 16 % ont présenté une thrombocytopenie de grade trois ou quatre et 17 % d'entre eux ont présenté une neutropénie de grade trois ou quatre (Coffee *et al.*, 2020).

Dans un essai clinique évaluant l'efficacité du carboplatine pour traiter les carcinomes urothéliaux, 14 chiens ont reçu du carboplatine à la dose de 300 mg/m² toutes les trois semaines. Les effets indésirables rapportés sont les suivants : 50 % de thrombocytopenie (avec ou sans neutropénie) ayant mené à l'euthanasie de 14 % des chiens et 43 % de toxicité digestive (Chun *et al.*, 1997).

Dans une étude rétrospective sur différents traitements des mélanomes malins, deux groupes ont reçu du carboplatine avec une dose de départ de 300 mg/m², seul (huit chiens) ou en association avec une chirurgie (18 chiens). Les effets indésirables reportés sont les suivants : 13 % de neutropénie (11 % de grade un, 1 % de grade deux, 0 % de grade trois, 2 % de grade quatre ayant nécessité une réduction de la dose à 280 mg/m²), 2 % de thrombocytopénie (1 % de grades un, deux et quatre, 0 % de grade trois), 21 % de vomissements (15 % de grade un, 3 % de grade deux et 3 % de grade trois) ainsi que 5 % de diarrhée (3 % de grade un et 2 % de grade deux) (Brockley *et al.*, 2013).

Dans un essai clinique visant à étudier la sécurité d'un protocole de chimiothérapie adjuvant combinant carboplatine (10 mg/kg) et gemcitabine (3 mg/kg) pour traiter les chiennes atteintes de tumeurs mammaires, les auteurs ont observé les effets indésirables suivants : 71 % des chiennes ont présenté au moins un épisode de thrombocytopénie au cours des trois séances de chimiothérapie (68 % de grade un, 18 % de grade deux et 13 % de grade trois) et 5 % des séances de chimiothérapie ont dû être repoussées suite à une thrombocytopénie ; 81 % ont présenté au moins un épisode de leucopénie (40 % de grade un, 40 % de grade deux et 21 % de grade trois) et 48 % ont présenté au moins un épisode de neutropénie (67 % de grade un, 21 % de grade deux et 13 % de grade trois), la neutropénie étant responsable de 11 % de report de séance de chimiothérapie. De plus, 10 % des chiennes ont présenté une toxicité digestive de grade un ou deux. Aucun toxicité de grade quatre ou cinq n'a été observé (Israel *et al.*, 2021).

Dernier exemple : dans un essai clinique ayant traité 31 chiens atteints d'un carcinome urothélial avec une association de piroxicam et de carboplatine (300 mg/m²), une toxicité gastro-intestinale a été rapportée chez 74 % des chiens (vomissements, diarrhée, anorexie, méléna), et une toxicité hématologique (thrombocytopénie et leucopénie) chez 35 % des chiens (Boria *et al.*, 2005).

On peut donc remarquer une constance dans l'apparition des effets indésirables, avec une présence systématique de myélotoxicité et de toxicité gastro-intestinale. En revanche, les taux d'incidences peuvent varier selon les études, et parfois de manière importante. On pourrait attribuer cette variation à des méthodes d'analyses différentes, comme par exemple la réalisation de la prise de sang pour la numération formule sanguine au moment du nadir ou non qui influencerait directement sur l'incidence de myélotoxicité. On peut aussi imputer ces différents taux d'incidence à une forte variation individuelle de réponse au carboplatine pour une dose relativement constante (300 mg/m² la plupart du temps), d'où l'importance de pouvoir ajuster la dose de carboplatine à administrer de manière individuelle.

Ainsi, des critères d'éligibilité à la chimiothérapie au carboplatine sont définis selon l'hémogramme et le profil biochimique. Par exemple, dans une étude, les auteurs considéraient que les chiens avec une numération granulocytaire supérieure à 4 000 cellules/MI, une numération plaquettaire supérieure à 150 000 cellules/MI, une concentration d'urée plasmatique inférieure à 30 mg/DL, en créatinine plasmatique inférieure à 1,8 mg/DL étaient éligibles à la chimiothérapie par carboplatine. La myélotoxicité était jugée modérée pour une numération granulocytaire comprise entre 500 et 2 000 cellules/MI, et une numération plaquettaire comprise entre 80 000 et 10 000 cellules/MI ; en deçà de ces valeurs, la toxicité était considérée comme sévère. Au nadir, soit 14 jours après la chimiothérapie, les chiens avaient en moyenne une numération granulocytaire de 1 541 cellules/MI et une numération plaquettaire de 62 600 cellules/MI. Toujours dans la même étude, les doses de carboplatine pour lesquelles on observait 50 % d'effets secondaires modérés ou 5 % d'effets secondaires sévères étaient respectivement de 340 mg/m² et 278 mg/m² après un premier traitement. Pour le deuxième traitement, ces doses étaient respectivement de 327 et

231 mg/m². Il a aussi été montré qu'aucun chien n'avait développé d'effets indésirables modérés ou sévères après le troisième traitement lorsqu'il n'y avait pas eu d'effets indésirables lors des deux premiers traitements (Page *et al.*, 1993).

Maintenant, les études se basent sur les recommandations du *Veterinary Cooperative Oncology Group* et sur leur score d'effets indésirables pour qualifier ces derniers et définir les critères d'éligibilité à une séance de chimiothérapie.

5. Indications et modalités d'utilisation

A. Indications du carboplatine

Lors de chimiothérapie au carboplatine, les objectifs thérapeutiques sont curatifs ou palliatifs. Une chimiothérapie curative peut être envisagée lors de tumeur peu agressive sans métastase. En cas de tumeurs agressives, multicentriques ou ayant déjà métastasées, la chimiothérapie sera davantage à visée palliative, c'est-à-dire avec pour objectif non pas de guérir l'animal mais d'augmenter sa durée de vie tout en lui offrant une qualité de vie acceptable.

La chimiothérapie peut aussi être adjuvante, c'est-à-dire associée à une exérèse chirurgicale de la masse tumorale ou à une radiothérapie. S'ajoute à cela la chimiothérapie néo-adjuvante, qui consiste à utiliser la chimiothérapie dans un premier temps afin de diminuer le volume de la tumeur pour faciliter l'exérèse chirurgicale qui a lieu dans un second temps.

Les protocoles de chimiothérapie basés sur le carboplatine peuvent être en monochimiothérapie ou en polychimiothérapie en cas d'association à d'autres molécules.

La majorité des tumeurs traitées par le carboplatine sont des tumeurs solides, avec principalement des carcinomes (tumeurs malignes des épithéliums de revêtement) ou des adénocarcinomes (ADK, tumeurs malignes des épithéliums glandulaires). Les principales indications d'utilisation du carboplatine sont résumées dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Principales indications d'utilisation du carboplatine chez l'homme et le chien (Uzel, 2020)

	Chez l'homme	Chez le chien
Appareil uro-génital	ADK ovarien et cervical Séminome Carcinome transitionnel de la vessie et carcinome urétral Tumeur rénale	ADK mammaire ADK ovarien Carcinome urothélial
Appareil respiratoire	Mésothéliome pleural Cancers bronchiques à petites cellules et non à petites cellules	Tumeurs naso-sinusales ADK pulmonaire et pleural

Appareil digestif	Tumeurs oesophagienne ADK gastrique Tumeur colorectale	ADK des sacs anaux Mélanome malin buccal
Appareil locomoteur		Ostéosarcome appendiculaire
Autres	Carcinome épidermoïde de la tête et du cou Neuroblastome, rétinoblastome, carcinome des plexus choroïdes	Mésothéliome Sarcome métastatique ADK thyroïdien

Le carboplatine a été développé dans le but d'obtenir une molécule de chimiothérapie aussi efficace que le cisplatine mais avec des effets indésirables moindres. Nettement moins néphrotoxique, neurotoxique et ototoxique, il s'avère que le spectre d'activité du carboplatine semble similaire au cisplatine (Wagstaff *et al.*, 1989). Sa bien moindre toxicité non hématologique ainsi que son activité similaire sur le cancer ovarien par rapport au cisplatine ont conduit les pharmacologues à développer cette molécule et à la commercialiser. La principale limite à l'utilisation du carboplatine est donc sa myélotoxicité, qui a d'ailleurs rendu la communauté d'oncologues sceptiques quant à son utilisation et a entravé cette dernière. Le véritable déclic qui a mené à sa large utilisation en oncologie humaine à travers le monde a été l'application d'une formule de dosage basée sur la fonction rénale, qui a permis de diminuer cette myélotoxicité : la formule de Calvert (Calvert, 2019).

B. Utilisation en oncologie humaine

Dans leur article de revue de 1989, Wagstaff et ses collaborateurs ont rapporté différents taux de réponse au carboplatine. Par exemple, l'administration intraveineuse de carboplatine en monothérapie à des doses de 300 à 800 mg/m² a produit des taux de réponse (rémission partielle ou totale) de 25 à 28 % sur 13 mois ou plus chez des patientes précédemment traitées pour un cancer ovarien avancé, et de 85 % chez des patientes non précédemment traitées. Lors de plurithérapie avec d'autres molécules cytotoxiques, avec du carboplatine administré à des doses comprises entre 150 et 400 mg/m², les taux de réponses ont été compris entre 30 et 83 % chez des patientes non précédemment traitées, et de 48 à 69 % chez des patientes précédemment traitées. Il est aussi rapporté que des patients ne semblant pas répondre au cisplatine (bien que la dose reçue ne fût pas toujours claire) ont répondu au carboplatine. Des essais cliniques comparatifs entre le carboplatine et le cisplatine, en monothérapie ou en association, ont montré des taux de réponse similaires chez les patients atteints de cancer ovarien, avec respectivement 33 à 78 % de réponse contre 32 à 92 % de réponse (Wagstaff *et al.*, 1989).

L'efficacité du carboplatine a été étudiée pour le traitement du cancer du poumon chez l'homme. Pour le cancer du poumon à petite cellule, le carboplatine en monothérapie a produit un taux de réponse de 50 à 60 % chez des patients non précédemment traités, contre seulement 0 à 19 % chez des patients précédemment traités. En association avec d'autres molécules cytotoxiques (notamment l'etoposide), les taux de réponses ont atteint les 58 à 100 %. En revanche, le taux de réponse était très faible sur les cancers pulmonaires non à petites cellules. Pour les carcinomes à cellules squameuses de la tête et du cou, le carboplatine a présenté un taux de réponse entre 24 et 26 % en monothérapie, et de 48 à 92 % en bithérapie (avec du 5-fluorouracil notamment). Plusieurs études ont confirmé la très faible efficacité du carboplatine en monothérapie sur des cancers gastrointestinaux, avec des taux de réponse allant de 0 à 10 %. Des taux de réponse plus élevés ont été mis en évidence lors de bithérapie avec du 5-fluorouracil. Chez les patients atteints de

séminomes traités avec du carboplatine, des taux de réponse de 84 à 93 % ont pu être observés, contre seulement 5 à 15 % sur des cancers testiculaires autres que des séminomes. Diverses études ont évalué l'efficacité du carboplatine sur d'autres types de cancer, notamment des cancers du sein, lymphomes, leucémies, mélanomes, ostéosarcomes, mésothéliome ou encore cancers rénaux, avec la plupart du temps des résultats décevants (Wagstaff *et al.*, 1989).

Des essais cliniques randomisés sur l'association de carboplatine à un taxane pour le traitement des cancers ovariens ont par la suite défini ce traitement comme traitement de référence du cancer ovarien de la femme. C'est aussi la molécule de première intention pour certains cancers pédiatriques (carcinomes des plexus choroïdes, tumeurs gliales, rétinoblastomes, neuroblastomes etc.) grâce à sa meilleure tolérance au long terme par rapport au cisplatine. Utilisé en polychimiothérapie, le carboplatine est associé à la gemcitabine, au paclitaxel ou au pemetrexed pour traiter les cancers bronchiques à petites cellules ou les mésothéliomes malins (Calvert, 2019).

Comme le montrait l'article de revue de Speyer et Sorich (1992), les études sur l'administration d'une chimiothérapie intrapéritonéale à base de carboplatine pour traiter les cancers ovariens des femmes étaient en faveur d'approfondir cette possibilité thérapeutique qui semblait prometteuse malgré la difficulté à obtenir des différences significatives.

Les concentrations de carboplatine dans le liquide péritonéal et plasmatique ont été mesurées chez des patients humains atteints de nodules tumoraux dans le péritoine et ayant reçu une dose de carboplatine de 200 mg/m² par voie intrapéritonéale. Il a ainsi été mesuré un pic de concentration en carboplatine intrapéritonéale compris entre 445 et 472 µmol/L, pour un pic de concentration en carboplatine plasmatique de 10 à 30 µmol/L. Ce pic de concentration plasmatique lors d'injection intrapéritonéale est également cinq fois plus faible que le pic de concentration plasmatique lors d'administration intraveineuse. Ces résultats sont donc en faveur de l'administration de carboplatine par voie intrapéritonéale, qui permet une concentration locale beaucoup plus importante associée à une concentration plasmatique bien plus faible que par administration intraveineuse, et donc une diminution des effets secondaires (McVie *et al.*, 1985). Des études plus récentes sur le traitement des adénocarcinomes ovariens de la femme, comparant l'administration intrapéritonéale de carboplatine à l'administration intraveineuse (Jandial *et al.*, 2017) ou encore l'administration intrapéritonéale de carboplatine associée à une chirurgie par rapport à la seule chirurgie (van Driel *et al.*, 2018), ont montré des médianes de survie significativement supérieures lors d'administration intrapéritonéale de carboplatine, ainsi que des effets secondaires systémiques diminués. Il apparaît ainsi que le carboplatine est efficace par voie locale et que cette administration diminue les effets indésirables.

C. Utilisation en oncologie vétérinaire

Chez les carnivores domestiques, le carboplatine est utilisé pour traiter différents carcinomes (adénocarcinome mammaire, adénocarcinome génital, adénocarcinome des sacs anaux, carcinome urinaire, carcinome des cavités nasales principalement) mais aussi les ostéosarcomes (Lane *et al.*, 2012), les fibrosarcomes du chat, les carcinomes à cellules squameuses de la truffe ou de la cavité buccale ou encore les mélanomes buccaux du chien (Fidel *et al.*, 2011 ; Lanore et Delprat, 2002). Ci-après sont présentées des données de la littérature récente à propos du traitement des cancers les plus fréquemment pris en charge avec le carboplatine.

a. Le carboplatine comme chimiothérapie adjuvante lors d'ostéosarcome appendiculaire du chien.

Différents protocoles de chimiothérapie ont été comparés pour le traitement de l'ostéosarcome appendiculaire. Le traitement de choix est l'amputation suivie d'une chimiothérapie, et plusieurs études ont cherché à savoir quel était le meilleur protocole de chimiothérapie entre le carboplatine en monothérapie et en association avec d'autres molécules. Il ressort de ces études, comme celle de Lane *et al.* (2012), qu'une association de molécules (avec la doxorubicine dans cette étude) n'a pas mis en évidence de temps de rémission ni de temps de survie plus importants que lors de monothérapie au carboplatine (temps de survie médian de 247 jours). Ainsi les auteurs conseillent de poursuivre les protocoles de carboplatine en monothérapie car l'efficacité de la plurithérapie n'en est pas supérieure mais est associée à d'avantage d'effets indésirables.

Le traitement standard des ostéosarcomes chez le chien est donc l'amputation suivie d'une chimiothérapie à base de carboplatine à une dose de 300 mg/m² toutes les trois semaines. Cependant ce dernier fait face à une survie au long terme relativement faible, de même que les autres protocoles de chimiothérapie testés, comme dans cette étude qui comparait 470 cas de chiens traités par chimiothérapie après amputation. Différents protocoles étaient utilisés : carboplatine à 300 mg/m² toutes les 21 jours, doxorubicine à 30 mg/m² tous les 14 ou 21 jours, carboplatine à 300 mg/m² associé à la doxorubicine à 30 mg/m² tous les 21 jours. Les résultats n'ont pas permis de démontrer une efficacité supérieure de l'un ou l'autre des protocoles, avec une durée de survie médiane de 284 jours. Cependant, c'est avec le protocole à base de carboplatine à une dose de 300 mg/m² toutes les trois semaines que l'on observe le moins d'effets indésirables, raison pour laquelle c'est ce protocole qui reste le protocole standard afin d'améliorer la qualité de vie des animaux durant le traitement (Selmic *et al.*, 2014).

En 2016, une étude avait pour but d'étudier l'efficacité d'une chimiothérapie au carboplatine avec des intervalles entre les séances de chimiothérapie plus courts qu'habituellement. Cette étude a inclus 38 chiens atteints d'ostéosarcome sans métastase pulmonaire. Le protocole de chimiothérapie était le suivant : trois administrations à 14 jours d'intervalle de doxorubicine à une dose de 30 mg/m² pour les chiens de plus de 15 kg et à 1 mg/kg pour les chiens de moins de 15 kg, suivies de trois administrations à 21 jours d'intervalle de carboplatine à une dose de 300 mg/m² pour les chiens de plus de 15 kg et 250 mg/kg pour les chiens de moins de 15 kg. Le temps de survie médian était de 317 jours, et le pourcentage de survie à un an était de 43 % et celui à deux ans de 14 %. La toxicité était comparable à celle observée dans les protocoles classiques : 5 % de chiens ont été hospitalisés suite aux effets secondaires (effets indésirables de grade quatre), aucun décès secondaire aux effets indésirables (0 % de grade cinq). Les auteurs concluent alors que malgré la multitude de protocoles de chimiothérapie testés (cisplatine, carboplatine en monothérapie ou en bithérapie avec de la doxorubicine, avec des doses et des intervalles de traitement variés), le temps de survie médian reste d'environ dix mois, le taux de survie à un an est d'environ 40 % et le temps de survie au long terme, c'est-à-dire supérieur à deux ans, reste très faible puisqu'inférieur à 20 %. Ils conseillent donc de poursuivre sur le protocole basé sur le carboplatine en monothérapie, et postulent que pour améliorer significativement la survie lors d'ostéosarcome, il faudrait sûrement trouver une nouvelle classe de médicament (autre qu'un dérivé du platine) ou un protocole extrêmement novateur (Frimberger *et al.*, 2016). Une étude plus récente allant dans ce sens a cherché à étudier l'efficacité d'un traitement métronomique au cyclophosphamide (15 mg/m² par voie orale toutes les 24 heures) associé au traitement classique (amputation puis chimiothérapie au

carboplatine). Une fois de plus, ce nouveau protocole n'était pas plus efficace, avec des durées de survie similaires au protocole classique (Matsuyama *et al.*, 2018).

Un protocole de chimiothérapie au carboplatine par une unique administration sous-cutanée a été testé chez 45 chiens présentés pour un ostéosarcome et ayant déjà subi une amputation. Le temps de survie médian était de 196 jours. Les auteurs concluent donc que malgré la bonne tolérance au traitement, le temps de survie médian est significativement inférieur à celui décrit lors du traitement standard (amputation et carboplatine par voie intraveineuse), et n'est donc pas recommandé (Santamaria *et al.*, 2019).

b. Les mélanomes malins

Le carboplatine est aussi utilisé pour traiter les mélanomes malins chez le chien. Son efficacité avait été évaluée avec un taux de réponse de 28 % lors d'une étude publiée en 2001 sur 27 chiens atteints de mélanomes (Rassnick *et al.*, 2001). Plus récemment, Brockley et ses collaborateurs ont étudié le cas de 63 chiens atteints de mélanomes (buccaux, digités ou cutanés) traités chirurgicalement ou non. Le temps de survie n'a pas été augmenté lorsque la chimiothérapie (piroxicam et carboplatine) a été ajoutée à la chirurgie par rapport aux chiens ayant été traité uniquement par chirurgie lors de mélanome cutané ou digité. Les auteurs suggèrent que ce protocole de chimiothérapie soit considéré chez des chiens ne pouvant pas recevoir de traitement chirurgical. Trois chiens atteints de mélanome buccal ont cependant répondu à la chimiothérapie (neuf n'ayant pas répondu) avec un temps de survie 6,5 fois supérieur (Brockley *et al.*, 2013).

c. L'hémangiosarcome canin

L'hémangiosarcome canin représente 45 à 50 % des tumeurs spléniques et est la principale cause d'hémoadbomen non traumatique chez le chien. C'est un cancer associé à un très mauvais pronostic : le taux de survie médian avec le traitement standard (un protocole de chimiothérapie à base de doxorubicine après avoir réalisé une splénectomie) est inférieur à trois mois. Face au faible temps de survie espéré avec ce protocole, des auteurs se sont intéressés à l'efficacité d'un protocole de chimiothérapie à base de carboplatine en comparant deux groupes de chiens souffrants d'hémangiosarcome et ayant subi une splénectomie : l'un reçoit de la doxorubicine (30 mg/m²) et l'autre groupe reçoit du carboplatine (300 mg/m²). La différence de taux de survie médian n'était pas significative entre les deux groupes. Les auteurs concluent alors que le protocole à base de carboplatine pourrait être utilisé en cas de contre-indication à la doxorubicine, mais qu'il n'est pas plus efficace (Faulhaber *et al.*, 2021).

d. Tumeurs des cavités nasales

Une thèse vétérinaire s'est intéressée en 2004 à 11 cas de tumeurs des cavités nasales du chien (dix étaient des tumeurs carcinomateuses). Il y avait six cas de tumeurs de stade deux (tumeur bilatérale et/ou ostéolyse), et cinq cas de tumeurs de stade trois (extension orbitaire ou cérébrale). Les chiens recevaient du carboplatine à la dose de 300 mg/m² toutes les trois semaines ainsi qu'une radiothérapie par mégavoltage (dose totale délivrée de 36 Gray) ; et sept chiens ont par ailleurs subis une rhinotomie. Les résultats de cette étude suggèrent que le carboplatine a un intérêt dans la gestion palliative de ce type de tumeur, avec des temps de survie médians augmentés à 13,5 mois

pour le stade deux, et à 11 mois pour le stade trois, par rapport aux différentes études publiées précédemment et les divers protocoles utilisés (Muller, 2004).

Les tumeurs intranasales du chien sont rares (1 à 2 % des tumeurs canines) mais de pronostic réservé car localement invasives. Deux tiers de ces tumeurs sont des carcinomes, et la majorité du tiers restant sont des sarcomes. Bien que de nombreux traitements aient été étudié (chirurgie associée ou non à la radiothérapie, chimiothérapie associée ou non à la radiothérapie), la radiothérapie reste le traitement de choix, avec des médianes de survie comprises entre 8 et 23 mois. Cependant, ce traitement reste peu accessible et très coûteux. Des auteurs ont donc cherché à évaluer l'efficacité d'un traitement des tumeurs nasales par chimiothérapie, n'ayant fait l'objet que de quelques publications vétérinaires. Le protocole de chimiothérapie était le suivant : 300 mg/m² de carboplatine alterné avec 30 mg/m² de doxorubicine toutes les trois semaines pour un total de six traitements. Les chiens recevaient par ailleurs du piroxicam à la dose de 0,3 mg/kg quotidiennement. Les effets indésirables étaient jugés comme acceptables (peu de chiens avec des effets indésirables de grade quatre nécessitant une hospitalisation). De plus, ce protocole de chimiothérapie a montré un temps de survie significativement plus important pour les différents types de tumeurs (carcinomes ou sarcomes) que lors de prise en charge palliative seule. La radiothérapie semble cependant rester le traitement de choix (Woodruff *et al.*, 2019).

e. Carcinome à cellules transitionnelles de la vessie

Lors de la deuxième phase d'un essai clinique sur l'efficacité du carboplatine dans le traitement du carcinome à cellules transitionnelles de la vessie (ou carcinome urothélial), 14 chiens ont reçu 300 mg/m² de carboplatine toutes les trois semaines. La réponse au traitement était évaluée à l'aide d'examen d'imagerie : radiographies abdominales et thoraciques, cystographie avec produit de contraste et échographie urinaire avant initiation du traitement puis toutes les six semaines. La myélotoxicité était évaluée à l'aide de numération de la formule sanguine, immédiatement et 10 à 14 jours après la séance de chimiothérapie. Les résultats sont les suivants : sur 14 chiens, deux ont été euthanasiés à cause des effets secondaires avant une éventuelle réponse de la tumeur au traitement, 11 chiens présentaient un cancer en progression et un chien présentait un cancer stabilisé. Une thrombocytopénie (avec ou sans neutropénie) était présente chez sept chiens, et une toxicité gastro-intestinale chez six chiens. Les auteurs concluent alors que la chimiothérapie n'a été en aucun cas bénéfique chez ces 14 chiens atteints de carcinome urothélial (Chun *et al.*, 1997).

Un essai clinique sur 31 chiens atteints de carcinomes à cellules transitionnelles de la vessie a été mis en place par Boria et ses collaborateurs dans le but d'améliorer l'efficacité de la chimiothérapie sur ce type de cancer retrouvé en oncologie humaine, qui en 2005 tuait 14 000 habitants aux Etats-Unis chaque année suite à une résistance à la chimiothérapie. Le but de l'étude était de comparer l'efficacité d'un traitement avec du carboplatine contre un traitement avec du carboplatine associé à du piroxicam (un inhibiteur des cyclooxygénases, ou COX). En effet, il avait été auparavant démontré que le cisplatine était bien plus efficace avec du piroxicam (70 % de taux de rémission) que seul (moins de 20 % de taux de rémission) dans le traitement d'un modèle humain de carcinome urothélial chez le chien (Knapp *et al.*, 2000). Cependant ce protocole de chimiothérapie n'était pas réalisable à cause de la toxicité rénale combinée bien trop importante avec le cisplatine. Les doses administrées étaient de 0,3 mg/kg pour le piroxicam et de 300 mg/m² sur 10 min toutes les trois semaines pour le carboplatine (une dose inférieure, 200 ou 250 mg/m², était utilisée lors de dysfonctionnement rénal). Les auteurs concluent que la combinaison du

carboplatine et du piroxicam améliore l'efficacité du traitement, avec un taux de rémission de 40 % (contre moins de 10 % avec le carboplatine seul et 18 % avec le piroxicam seul), 45 % de cas stables et 15 % de cancers en progression. Cependant, la deuxième conclusion de l'étude est que ce protocole de traitement ne semble pas être une option pour le traitement des carcinomes urothéliaux du chien car il n'amène pas à une rémission complète, et que les rémissions partielles observées étaient souvent de courte durée. De plus une toxicité gastrointestinale était fréquente : 74 % des chiens recevant l'association carboplatine – piroxicam présentaient des effets indésirables digestifs, avec des effets modérés à sévères dans 78 % des cas. Une myélosuppression a aussi été retrouvée pour 35 % des chiens, cette dernière étant modérée à sévère dans 63 % des cas, ce qui est en accord avec les données rapportées pour le carboplatine. Les auteurs invitent à poursuivre les investigations de l'association entre le carboplatine et un inhibiteur des COX qui pourrait améliorer l'efficacité de traitement de certains cancers, mais aussi d'étudier l'association entre le carboplatine et un inhibiteur COX2 sélectif. En effet, des études ont montré que COX2 est exprimée dans la majorité des carcinomes urothéliaux de l'homme et du chien mais n'est pas exprimée par l'épithélium vésical sain (Boria *et al.*, 2005).

En 2012, Lavalle explique que deux phénomènes sont responsables du potentiel développement d'un tissu néoplasique : la division cellulaire et l'angiogenèse. La cyclooxygénase 2 (COX2) est une protéine associée à l'angiogenèse, à la progression et à un mauvais pronostic de certaines tumeurs. L'inhibition de cette COX2 est ainsi une piste importante et prometteuse de chimiothérapie non spécifique, notamment sur certains types de cancer dans lesquelles cette protéine joue un rôle prépondérant dans le début de la croissance néoplasique (Lavalle *et al.*, 2012).

Une étude chez les chiennes et chattes allait dans ce sens dès 2006, dans laquelle les auteurs avaient mis en évidence que l'immunoréactivité de la cyclooxygénase 2 (COX2) n'était pas observée dans les tissus sains, alors que 96 % et 100 % des carcinomes mammaires invasifs de la chatte et de la chienne respectivement exprimaient cette protéine. Ainsi il s'avère que COX2 est exprimée par les tissus mammaires lors de la tumorigenèse et que cette expression est en plus corrélée à un mauvais pronostic. Les auteurs concluaient alors déjà que cette découverte était en faveur d'un potentiel rôle des inhibiteurs COX2 pour le traitement des carcinomes mammaires (Millanta *et al.*, 2006).

f. Tumeurs mammaires de la chienne

Les tumeurs mammaires font partie des cancers les plus fréquemment rencontrés chez la chienne. En effet, 50 % des chiennes non stérilisées développent une ou plusieurs tumeurs mammaires, dont la moitié sont malignes. Le traitement de choix de ces tumeurs mammaires est l'exérèse chirurgicale (exceptés pour les carcinomes inflammatoires) mais contrairement à d'autres cancers (par exemple les ostéosarcomes), la chimiothérapie n'est pas couramment prescrite comme traitement adjuvant, pourtant elle serait intéressante sur certaines de ces tumeurs malignes à cause de leur potentiel métastatique. Quelques protocoles avaient été décrits (cisplatine en monothérapie ou doxorubicine associée au cyclophosphamide) mais de nouvelles études étaient « clairement nécessaires » pour mettre en place un protocole plus efficace. Face à ces constats, des auteurs ont lancé une nouvelle étude, dans laquelle 29 chiennes atteintes de tumeurs mammaires de stade avancé ont constitué quatre groupes de traitements distincts par randomisation : sept chiennes ont reçu un traitement chirurgical seul (1^{er} groupe), huit chiennes ont reçu le traitement chirurgical et trois séances de chimiothérapie avec du carboplatine à 300 mg/m² à 21 jours d'intervalle (2^e groupe), cinq chiennes

ont reçu le traitement chirurgical et trois séances de chimiothérapie avec du carboplatine à 300 mg/m² à 21 jours d'intervalle suivi d'un traitement oral quotidien à base de piroxicam à 0,3 mg/kg pendant six mois (3^e groupe), et neuf chiennes ont reçu le traitement chirurgical et trois séances de chimiothérapie avec du carboplatine à 300 mg/m² à 21 jours d'intervalle puis ont reçu un traitement oral quotidien à base de firocoxib à la dose de 5 mg/kg pendant six mois (4^e groupe). Les temps de survie médian étaient de 63 jours pour le 1^{er} groupe, 390 jours pour le 3^e groupe, 570 jours pour le 4^e groupe et supérieur à 1 000 jours pour le 2^e groupe. Ces temps de survies sont significativement plus longs pour les 2^e, 3^e et 4^e groupes par rapport au 1^{er} groupe ; mais il n'y avait pas de différence significative entre les temps de survie médian des 2^e, 3^e et 4^e groupes. L'étude a également mis en évidence qu'une forte expression de COX2 était un facteur pronostic négatif. Les auteurs concluent que la chimiothérapie adjuvante à base de carboplatine était bénéfique pour le traitement des tumeurs mammaires malignes chez la chienne, avec une bonne efficacité et une bonne tolérance. D'autres études sont nécessaires pour comparer l'efficacité du traitement avec du carboplatine associé ou non à un inhibiteur des cyclooxygénases. Les résultats de cette étude montrent en revanche que le firocoxib (anti COX2 sélectif) est bien mieux toléré au long terme que le piroxicam (anti COX1 et 2 non sélectif), ce dernier ayant été responsable de nombreux effets secondaires gastrointestinaux, dont un décès (Lavalle *et al.*, 2012).

La gemcitabine est un anticancéreux qui nécessite une phosphorylation intracellulaire pour agir. Ses doses d'administration connues pour avoir le moins d'effets secondaires vont de 350 à 1 000 mg/m². Ses effets indésirables sont hématologiques, dermatologiques, gastrointestinaux et rénaux. Il a aussi été montré que l'administration de gemcitabine sensibilisait les cellules tumorales au carboplatine. En effet, une étude *in vitro* a montré que l'association séquentielle de ces deux molécules provoquait une apoptose cellulaire et une interruption des cycles cellulaires plus importantes que lorsqu'elles ne sont pas associées. La gemcitabine potentialiserait alors la cytotoxicité du carboplatine. Une étude rétrospective sur 37 chiens atteints de différents carcinomes confirme la réponse de certains types de tumeurs à ce protocole. Des études supplémentaires sont néanmoins nécessaires afin d'optimiser la dose de cette association et de diminuer l'incidence d'effets indésirables, de grade quatre notamment (Dominguez *et al.*, 2009). C'est le but de cette étude de 2021, qui a inclus 21 chiennes avec des tumeurs mammaires malignes et ayant subi une exérèse chirurgicale. Elles recevaient ensuite une chimiothérapie à base de gemcitabine (3 mg/kg par voie intraveineuse sur 60 minutes) et de carboplatine (10 mg/kg par voie intraveineuse sur 20 minutes) lors de trois séances à 21 jours d'intervalles. Les effets indésirables observés sont les suivants : 17 chiennes (81 %) ont présenté au moins un épisode de leucopénie lors des trois séances, 10 (48 %) au moins un épisode de neutropénie et 15 (71 %) au moins un épisode de thrombocytopénie, de grade un à trois. Deux chiennes (10 %) ont présenté des effets indésirables gastrointestinaux de grade un et deux. Aucun effet indésirable de grade quatre ou cinq n'a été observé. Les auteurs concluent ainsi que ce protocole a été bien toléré, seuls des effets indésirables légers à modérés ayant été observés. L'efficacité du traitement est en revanche difficile à établir car même si aucune chienne n'a présenté de nouvelle tumeur localement ni de métastase pendant les 63 jours de la période d'étude (radiographies du thorax trois vues et échographie abdominale), 91 % des chiennes ont été perdu de vue au cours des 60 mois initialement prévus par l'étude pour établir le temps de survie moyen (Israel *et al.*, 2021).

g. Adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux

Une étude sur 43 chiens présentés pour adénocarcinomes des glandes apocrines des sacs anaux et traités avec différentes molécules de chimiothérapie a montré que les dérivés platinés semblaient être les molécules les plus efficaces pour ce type de cancer. En effet, le cisplatine était à l'origine d'une rémission partielle dans 31 % des cas, d'une stabilisation du cancer dans 8 % des cas et d'une aggravation dans 61 % des cas ; le carboplatine était à l'origine d'une rémission partielle dans 33 % des cas et d'une stabilisation dans 67 % des cas (aucun cas de progression tumorale n'ayant été observée) ; alors que la doxorubicine était à l'origine de 50 % de stabilisation et de 50 % de progression du cancer et que 100 % de progression du cancer était observé avec toutes les autres molécules (actinomycine, fluorouracil, mithramycine, vincristine et cyclophosphamide, melphelan, epirubicine, mitoxantrone) (Bennett *et al.*, 2002).

h. Administration intrapéritonéale du carboplatine en oncologie vétérinaire

L'administration intracavitaire de dérivés platinés est également étudiée en médecine vétérinaire. En 1991, Moore et ses collaborateurs rapportaient trois cas de mésothéliome pleural et trois cas de carcinomatose d'origine inconnue chez des chiens, tous traités par administration intracavitaire de cisplatine (50 mg/m² toutes les quatre semaines). Cinq chiens sur six ont vu un arrêt de croissance des masses tumorales et des épanchements tumoraux et un temps de survie allongé par rapport au pronostic initial. La toxicité rapportée est minime, et les auteurs conseillaient alors de poursuivre les recherches de cette voie d'administration des dérivés platinés (Moore *et al.*, 1991).

Charney *et al.* (2005) ont comparé la médiane de survie de 19 chiens atteints de carcinomatose, sarcomatose ou de mésothéliome. Les 12 chiens traités avec une chimiothérapie intracavitaire, à base de mitoxantrone et de carboplatine, ont eu une médiane de survie de 332 jours, significativement plus longue que le groupe de chiens non traités (25 jours).

Ces résultats prometteurs ainsi que les données sur la chimiothérapie intracavitaire en oncologie humaine invitent alors à poursuivre les études de ce mode d'administration qui semble prometteur en oncologie vétérinaire aussi, même si une étude chez huit chats atteints de carcinomatose pleural et traités avec du carboplatine intracavitaire n'a pas montré d'efficacité dans le contrôle du cancer (Floch *et al.*, 2020).

i. Administration intratumorale du carboplatine en oncologie vétérinaire

Lors d'administration intratumorale de carboplatine à une dose de 100 mg/m² une fois par semaine pendant quatre semaines pour le traitement des carcinomes épidermoïdes de la truffe chez 23 chats, un taux de rémission d'environ 70 % a été observé. La deuxième partie de l'étude a également montré que l'administration de carboplatine dans une émulsion d'huile de sésame purifiée a significativement réduit l'exposition systémique du carboplatine, dont la localisation est restée aux sites d'injection ; aucune toxicité systémique n'a alors été observée, et la toxicité locale était minime (Théon *et al.*, 1996). Cette voie d'administration semble elle aussi prometteuse et mérite d'être exploitée par la suite.

j. Perspectives

De nombreuses perspectives ont déjà été présentées concernant les indications d'utilisation du carboplatine (association avec des antiCOX2 comme le peroxicam, administration intracavitaire ou intratumorale *etc.*) mais d'autres protocoles de chimiothérapie à base de carboplatine ont été plus récemment développés. Par exemple, en 2022, une étude a évalué l'efficacité et la toxicité de l'association du carboplatine et de la bléomycine sur 30 chiens atteints de carcinomes de différents types. Ces derniers recevaient du carboplatine à une dose allant de 200 à 250 mg/m² et de la bléomycine à une dose allant de 15 à 20 UI/m². Ce protocole a été globalement bien supporté par les chiens : les auteurs rapportent 46 % d'effets indésirables digestifs et 30 % d'effets indésirables hématologiques, les plus fréquents étant une dysorexie de grade un et une neutropénie de grade un. Une neutropénie de grade deux était rarement observée, et seulement un chien a développé une neutropénie de grade trois. Aucun des chiens n'a présenté d'effets indésirables de grade quatre (nécessitant une hospitalisation) ni de grade cinq (décès secondaire au traitement). Quant à l'efficacité du traitement, 24 % des chiens ont répondu au traitement et 76 % des chiens ont présenté une réponse partielle et une stabilisation de la maladie. Les signes cliniques des chiens étaient améliorés dans 80 % des cas. Les auteurs concluent ainsi que cette association ne présente pas d'effets indésirables remettant en cause le traitement et qu'elle semble de plus être efficace sur certains types de carcinomes. D'autres études pour confirmer ces premiers résultats satisfaisants sont à mener (Giuliano et Almendros, 2022).

D. Modalités d'utilisation

Différents prérequis sont nécessaires avant de débiter un protocole de chimiothérapie. Ces conditions préalables sont énoncées dans divers livres de référence d'oncologie, comme par exemple celui sur la chimiothérapie anticancéreuse de Lanore et Delprat (2002). Les principales de ces conditions sont résumées ci-dessous :

- Connaitre la nature histologique de la tumeur : il faut s'assurer de la malignité d'une tumeur avant d'envisager une chimiothérapie. De plus, connaître le type histologique de la tumeur maligne permettra de choisir le type de molécule anticancéreuse le plus approprié.
- Réaliser un bilan d'extension : combiner les examens d'imagerie et d'analyses cytologiques et histologiques afin de pouvoir mettre en place la démarche thérapeutique la plus adaptée. Par exemple, la chimiothérapie pourra être adjuvante si une prise en charge chirurgicale est possible.
- Consentement éclairé du propriétaire : bien informer le propriétaire de l'animal sur les différents bénéfices mais aussi les risques encourus lors de chimiothérapie, ainsi que les modalités du traitement et ses conséquences. La motivation, la disponibilité ainsi que les capacités financières du propriétaire sont également importantes à prendre en compte.
- Evaluer l'état de santé et l'aptitude de l'animal à la séance de chimiothérapie : s'assurer de la non contre-indication de la chimiothérapie. Comme vu précédemment, la présence d'une insuffisance rénale, d'une thrombocytopénie ou d'une neutropénie a pour conséquence la

contre-indication (ou *a minima* la réduction des doses) du carboplatine. Réaliser des examens complémentaires avant chaque séance de chimiothérapie afin de savoir si l'animal est apte à recevoir la chimiothérapie. Un hémogramme permet de savoir si la phase de récupération a été suffisamment longue (on parle alors d'hémogramme permissif) ou si une cytopénie contre indique la séance de chimiothérapie ce jour (par exemple une neutropénie sévère), auquel cas celle-ci est reportée à la semaine suivante. Un profil biochimique est également réalisé afin d'évaluer le fonctionnement des différents organes selon la molécule utilisée (notamment les reins pour le carboplatine).

Il est aussi intéressant de réaliser un hémogramme au nadir de la molécule afin d'évaluer et de gérer le risque de complications éventuelles associées (par exemple une septicémie suite à une neutropénie sévère, ou encore des accidents hémorragiques lors de thrombocytopenie sévère).

En 2009, l'Ordre des vétérinaires a publié un guide règlementaire des bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire. Ce guide est à disposition de tous les vétérinaires et énumère toutes les recommandations à prendre en compte au cours des différentes étapes d'utilisation de molécule anticancéreuse. Il est important de noter que seules les cliniques et les centres hospitaliers vétérinaires sont éligibles à l'administration de chimiothérapie. Le vétérinaire référent est par ailleurs chargé de réaliser une déclaration d'engagement auprès de l'Ordre des vétérinaires et de la mise en place du système qualité associé à l'utilisation d'anticancéreux. Les bonnes pratiques relatives à l'utilisation du carboplatine applicable au carboplatine sont résumées dans le tableau 3 ci-dessous :

Tableau 3 : bonnes pratiques et modalités d'emploi des médicaments anticancéreux (Ordre National des Vétérinaires, 2009)

Catégories	Modalités
<p>Habillage pour toute personne réalisant la préparation ou l'administration du médicament :</p> <p>(L'habillage d'une personne aidant à la contention ou nettoyant les locaux est restreint et est précisé d'un astérisque *)</p>	<p>Interdiction aux mineurs et aux femmes enceintes</p> <p>Blouse à usage unique à manches longues*</p> <p>Masque à usage unique de type FFP2</p> <p>Paire de lunettes de protection</p> <p>Coiffe à usage unique</p> <p>Double paire de gants stériles (ou non stériles*)</p> <p>Eliminer les éléments à usage unique selon la procédure décrite par la suite</p>

<p>Stockage</p>	<p>Respecter les modalités de conservation définies par les fabricants Rassembler les médicaments anticancéreux entre eux et à l'écart en identifiant cet endroit Etablir une liste exhaustive des molécules anticancéreuses détenues Conserver tout flacon reconstitué dans un sac hermétique de type Zyploc, l'identifier et y indiquer la date de péremption Afficher les consignes de sécurité et de conduite à tenir en cas d'accident de stockage Elimination des flacons selon la procédure décrite par la suite</p>
<p>Signalement des locaux et matériels liés à l'usage de médicaments anticancéreux</p>	<p>Signalement des pièces et locaux à l'aide de pancartes réglementant l'entrée Signalement des cages et boxes utilisés pour l'hospitalisation des animaux traités avec mention de la nécessité de porter un équipement de protection Signaler l'utilisation de produits cancérigènes Identifier les zones souillées par un anticancéreux en attente de décontamination</p>
<p>Elaboration d'une fiche de préparation (un exemple prérempli est disponible dans le guide de l'Ordre)</p>	<p>Rédaction de la fiche : identification de l'animal, poids, nom du médicament et dosage, conditionnement et modalités de reconstitution, date de la préparation Rédaction des étiquettes d'identification de la préparation Utilisation de la fiche pendant la préparation Archivage de la fiche</p>
<p>Préparation des médicaments anticancéreux</p>	<p>Préparation du local Préparation du plan de travail Préparation sous une hotte à flux d'air laminaire Reconstitution du médicament Etiquetage</p>
<p>Administration intraveineuse</p>	<p>Fixer un cathéter intraveineux préalablement Utiliser un système d'injection spécifique</p>
<p>Administration intratumorale</p>	<p>Mise en place d'une contention chimique permettant l'administration du médicament en assurant la sécurité du personnel, de l'animal et du matériel Préparation chirurgicale du site d'injection</p>

Hospitalisation de l'animal traité	<p>Isolement physique de l'animal dans une cage adaptée à la prise en charge des excréta et d'autres matériels souillés supposés contaminés (cage à métabolisme)</p> <p>Utiliser une signalétique explicite pendant toute la durée d'hospitalisation</p> <p>Durée minimale obligatoire de 24 heures (à l'exception des traitements oraux continus), la durée totale dépendant du produit utilisé</p> <p>Consigner les incidents au cours de l'hospitalisation (vomissements, diarrhée, etc.)</p> <p>Traiter l'ensemble des matériaux utilisés en tant que matériel contaminé et suivre les procédures d'élimination ou de décontamination décrite ci-dessous sans délai à la fin de l'hospitalisation</p> <p>En cas de souillure de l'animal, le nettoyer méticuleusement</p>
<p>Gestion des déchets de médicaments anticancéreux</p> <p>Nettoyage et décontamination des surfaces et des objets</p>	<p>Placer les matériels contaminés jetables dans les conteneurs répondants aux normes prévus à cet effet et identifiés</p> <p>Pour le matériel non jetable : pré-lavage long suivi d'un lavage</p>
<p>Informations de surveillance à remettre au propriétaire</p> <p>(un modèle de fiche d'information destinée au propriétaire est disponible dans le guide de bonnes pratiques de l'Ordre)</p>	<p>Engagement des propriétaires à mettre en œuvre les mesures de prévention des risques de contamination des personnes et de l'environnement, ainsi que la prise en charge des excréta</p> <p>Durée de 4 jours pour le carboplatine</p>
Traçabilité	Tenir des registres de traçabilité des médicaments, des déchets et des actions complémentaires

6. Dose de carboplatine à administrer lors d'une séance de chimiothérapie

L'index thérapeutique du carboplatine est très faible, comme la plupart des molécules cytotoxiques puisque le rapport entre la dose toxique et efficace est proche de un (Lanore et Delprat, 2002). Il est donc fondamental d'être capable de contrôler très précisément l'exposition des animaux à la dose thérapeutique de carboplatine, afin d'optimiser les effets thérapeutiques tout en limitant les effets secondaires.

L'aire sous la courbe est un paramètre pharmacocinétique représentatif de l'exposition d'un individu à une molécule. Le lien entre l'AUC et les effets indésirables du carboplatine chez l'humain mis en évidence par Sørensen *et al.* (1991). On peut ainsi faire l'hypothèse que, chez le chien aussi, il existe une relation entre l'AUC et l'apparition des effets secondaires, notamment la myélosuppression.

A. Chez l'homme

Chez l'homme, il existe une forte corrélation entre l'aire sous la courbe et la thrombocytopénie, et dans une moindre mesure une corrélation entre l'aire sous la courbe et la neutropénie. De plus, des patients déjà traités avec des analogues du platine souffrent davantage de myélosuppression, peu importe l'aire sous la courbe, que des patients non déjà traités. Par ailleurs, certaines données suggèrent une relation entre la forme de la courbe concentration – temps et la myélotoxicité, où des perfusions constantes semblent réduire la myélosuppression (Duffull et Robinson, 1997).

Les posologies recommandées lors de monochimiothérapie par l'Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM, 2023) sont les suivantes :

- Initialement 400 mg/m² chez les malades non pré-traités antérieurement par une chimiothérapie cytotoxique et dont la fonction rénale est normale, administrés par perfusion intraveineuse de 15 à 60 minutes. Le traitement ne devrait pas être répété avant un délai de trois à quatre semaines et/ou tant que le nombre de plaquettes est inférieur à 100 000 /mm³ et le nombre de neutrophiles inférieur à 2 000 /mm³. Réduction de cette dose de 20 à 25 % chez les patients qui présentent des facteurs de risque (chimiothérapie antérieure, mauvais état général). Cette posologie se base sur l'essai clinique de phase I de Koeller *et al.* (1986), dans laquelle les auteurs concluent à un dosage de 400 mg/m² (320 mg/m² chez les patients déjà sous traitement) tous les 28 jours.
- Chez l'insuffisant rénal, les posologies recommandées dépendent de la clairance de la créatinine et sont rapportées dans le tableau 4 ci-dessous :

Tableau 4 : Posologie de carboplatine chez le patient insuffisant rénal (Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2023)

Monochimiothérapie	
Clairance de la créatinine (ml/min.)	Posologie (mg/m ²)
41-60 ml/min.	250 mg/m ²
20-40 ml/min.	200 mg/m ²
< 20 ml/min.	Données insuffisantes pour recommander une posologie

Ces posologies sont donc communes aux différents patients, et ne permettent pas de véritable adaptation individuelle. L'adaptation individuelle des posologies de carboplatine est obtenue en utilisant différentes formules : la formule de Calvert, largement utilisée et sur laquelle nous allons nous concentrer, ou la formule d'Egorin, plus rarement utilisée.

Comme déjà vu précédemment, Calvert *et al.* (1989) ont défini une formule de référence chez l'humain permettant d'ajuster la dose de carboplatine en fonction de la clairance rénale :

$$\text{Dose en carboplatine} = \text{AUC}_{\text{cible}} \times (\text{DFG} + 25)$$

Avec la dose en mg, AUC_{cible} l'aire sous la courbe visée et DFG le débit de filtration glomérulaire en ml/min. DFG + 25 représente la clairance d'élimination du carboplatine ultrafiltrable.

Le débit de filtration glomérulaire est estimé par la clairance de la créatinine grâce à la méthode prédictive de Jelliffe qui tient compte de l'âge, du sexe et de la créatininémie plasmatique. En effet,

la méthode de référence pour déterminer le DFG étant la mesure de la clairance à l'EDTA marqué au chrome 51, elle implique la manipulation de produits radioactifs et n'est pas utilisée en pratique.

Afin de connaître la dose de carboplatine à administrer à ses patients, l'oncologue doit également connaître l'aire sous la courbe visée. Cette dernière dépend des éventuels traitements antérieurs et du protocole thérapeutique (monothérapie vs association). Le tableau 5 ci-dessous résume les AUC cibles.

Tableau 5 : Aire sous la courbe cible lors de chimiothérapie au carboplatine chez l'humain (Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2023)

AUC cible	Chimiothérapie envisagée	Traitement antérieur
6 - 8 mg/ml x min.	carboplatine en monothérapie	patient non pré-traité
4 - 6 mg/ml x min.	carboplatine en monothérapie	patient pré-traité
4 - 6 mg/ml x min.	carboplatine en association	patient non pré-traité

B. Chez le chat

En 2008, le Veterinary Cooperative Oncology Group a cherché à définir la dose de carboplatine à administrer pour le traitement de divers cancers chez le chat à travers un essai clinique prospectif. Les auteurs ont conclu que la dose de carboplatine recommandée était de 240 mg/m² par voie intraveineuse toutes les trois à quatre semaines. La toxicité limitant la dose est la neutropénie (et non pas la thrombocytopenie). Aucune preuve de néphrotoxicité ou de toxicité pulmonaire n'a été rapportée (Kisseberth *et al.*, 2008).

En juin 2009, Bailey *et al.* se sont intéressés à calculer la dose de carboplatine à administrer à des chats atteints de cancers à partir de l'aire sous la courbe cible et du débit de filtration glomérulaire puis de savoir si cela pouvait permettre de prévoir la myélotoxicité associée, et ainsi de déterminer l'aire sous la courbe maximale tolérée. Le débit de filtration glomérulaire a été estimé en mesurant la clairance plasmatique du technetium Tc 99m-labeled diethylenetriaminepentaacetic acid. Puis la dose de carboplatine administrée était calculée avec la formule suivante :

$$Dose = 2,6 \times AUC_{cible} \times DFG \times poids$$

L'aire sous la courbe cible initiale était de 2,0 min.mg.Ml⁻¹ et a été augmentée dans certains groupes de chats. La toxicité ayant limité la dose a été la neutropénie, et était prédictible par le calcul. L'aire sous la courbe maximale tolérée était de 2,75 min.mg.Ml⁻¹.

Dans leur publication de septembre 2009, Bailey *et al.* ont pu montrer que la dose de carboplatine à administrer lors de chimiothérapie du chat pouvait être calculée à partir de la clairance en iohexol, plus accessible à mesurer que la clairance de technetium Tc 99m-labeled diethylenetriaminepentaacetic acid mesurée dans leur précédente étude. Les auteurs ont conclu que la clairance en iohexol permet de prédire précisément la clairance de platine, et que cette dernière peut être utilisée pour calculer la dose de carboplatine à administrer, avec la formule suivante :

$$Dose = AUC_{cible} \times (1,3 \times DFG_{iohexol} + 1,4) \times poids$$

C. Chez le chien :

a. Données actuelles

Grâce à ces formules, il est donc possible d'ajuster la dose de carboplatine à administrer lors de chimiothérapie chez l'homme et chez le chat. En revanche, ce n'est toujours pas le cas du chien, pour qui la dose est actuellement calculée uniquement en fonction de la surface corporelle. En effet, la dose de carboplatine à administrer lors de monothérapie au carboplatine chez le chien est de 300 mg/m², dose maximale tolérée et considérée comme dose de départ chez le chien dans la plupart des études, récentes ou non. La surface corporelle de l'animal est calculée à partir du poids de l'animal. La formule la plus utilisée pour estimer la surface corporelle de l'animal (BSA) à partir de son poids a initialement été décrite par Meeh et est la suivante :

$$BSA = 0,101 \cdot W^{2/3} \quad \text{avec } W \text{ le poids en grammes.}$$

Il a été montré que l'ajustement de la dose à la surface corporelle reflète le métabolisme, le volume sanguin et la distribution des médicaments à l'organisme que le poids (Krovetz, 1965 ; Pinkel, 1958). Cependant, des études chez les chiens ont montré que cette estimation conduisait à des surdosages chez les chiens de petite taille, et à un sous dosage chez les chiens de grande taille. Les auteurs ont donc conclu que cette méthode de dosage n'était pas pertinente pour l'ajustement individuel de la dose de carboplatine (Price et Frazier, 1998). Aucune autre méthode de calcul de la dose de carboplatine à administrer chez le chien n'a été publiée, d'où l'existence de la présente étude. Plus récemment, une étude a cherché à déterminer si la myélosuppression induite par le carboplatine était plus importante chez les chiens de petite taille, comme c'est le cas avec la doxorubicine, le mitoxantrone et le melphalan. Il résulte qu'après administration de carboplatine à des doses allant de 240 à 300 mg/m², les chiens de moins de 10 kg étaient 3,5 fois plus à risque de développer une neutropénie de grade trois ou quatre que les chiens de plus de 10 kg, et les chiens de moins de 15 kg étaient eux trois fois plus à risque de développer une neutropénie de grade trois ou quatre que les chiens de plus de 15 kg. Les chiens de moins de 10 kg étaient également 2,5 fois plus à risque de développer une thrombocytopénie de grade trois ou quatre que les chiens de plus de 10 kg. Ainsi, les chiens de petite taille (notamment ceux de moins de 10 kg mais aussi ceux entre 10 et 15 kg) sont significativement plus à risque de développer une myélosuppression que les chiens de plus grande taille (Coffee *et al.*, 2020). Cette étude va donc dans le même sens que celle de Price et Frazier qui, dès 1998, avaient conclu qu'en dosant le carboplatine selon la surface corporelle, les petits chiens étaient plus à risque de surdosage que les chiens de grande taille davantage sous dosés.

b. Variabilités pharmacocinétiques du carboplatine par la méthode de pharmacocinétique de population

Le carboplatine est donc un anticancéreux largement utilisé en médecine humaine et vétérinaire. Afin de limiter ses effets toxiques (myélotoxicité principalement), des formules d'ajustement des doses à administrer ont été proposées chez l'homme et le chat. En médecine humaine, c'est la formule de Calvert qui est quasiment systématiquement utilisée. En revanche chez le chien, la dose de carboplatine administrée est pratiquement toujours basée sur la surface corporelle de l'animal (la plupart du temps 300 mg/m², quelques rares études proposent un dosage selon le poids, par

exemple à 10 mg/kg), conduisant régulièrement à des dosages trop faibles ou trop forts, respectivement responsables d'un défaut d'efficacité ou de toxicité trop importante.

Comme vu précédemment avec la thèse de Marie Uzel, on peut connaître la dose de carboplatine à administrer en fonction de l'aire sous la courbe visée. Définir l'aire sous la courbe cible permettant l'adaptation de la dose à chaque chien lors de sa séance de chimiothérapie est le but de cette thèse expérimentale présentée en deuxième partie.

Deuxième partie : étude expérimentale

1. Matériel et méthode

Pour rappel, l'objectif principal de cette étude est de pouvoir administrer la dose de carboplatine optimale à un chien lors de sa séance de chimiothérapie, c'est-à-dire une dose qui est la plus efficace possible pour traiter la tumeur tout en limitant les effets secondaires à une toxicité acceptable. Cette toxicité acceptable sera à définir par le clinicien.

Pour ce faire, nous avons réalisé une étude prospective sur 15 chiens traités par chimiothérapie à base de carboplatine au centre hospitalier universitaire vétérinaire d'Alfort (CHUVA). Nous nous sommes intéressés dans un premier temps aux effets secondaires rencontrés suite à la séance de chimiothérapie : les troubles digestifs et la myélosuppression. Après avoir déterminé les effets secondaires prépondérants, nous avons étudié leurs corrélations avec divers facteurs pharmacocinétiques du carboplatine pour aboutir à la dose optimale à administrer lors de la séance de chimiothérapie.

A. Approbation par le comité d'éthique de recherche clinique de l'EnvA

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique de recherche clinique (COMERC) de l'EnvA (numéro 2019-03-03).

B. Critères d'inclusion

L'étude est réalisée sur des chiens présentant des tumeurs solides de nature diverses (ostéosarcomes, adénocarcinomes mammaires, dysgerminomes, tumeurs pulmonaires, chondrosarcomes, mélanomes malins buccaux, fibrosarcomes, carcinomes épidermoïdes, carcinomes pancréatiques, sarcomes digestifs, sarcomes spléniques) pouvant être traitées par une chimiothérapie à base de carboplatine. Chacun des chiens pouvait recevoir sa première séance de chimiothérapie, ou bien une séance ultérieure (le rang de la séance est présenté dans la partie résultats, cf. tableau 5).

Le recrutement des 15 chiens pour cette thèse a été réalisé par les différents cliniciens du service de médecine interne du CHUVA entre avril 2019 et juillet 2023. Les modalités de participation à l'étude ont été expliquées aux propriétaires grâce à un document qui leur a été remis, et leur engagement dans l'étude était suivi de la signature d'un consentement éclairé.

Lors de chaque séance de chimiothérapie, un numéro de protocole de la forme CP XXX est attribué à l'animal traité, ce dernier étant identifié par son numéro Clovis (logiciel du CHUVA).

C. Critères d'exclusion

Tout chien recevant d'autres molécules anticancéreuses associées au carboplatine est exclu de l'étude. De même, un chien dont l'espérance de vie est estimée inférieure à trois mois par les cliniciens ou ne respectant pas l'hospitalisation de 24 heures (obligation légale) suite à l'administration de la chimiothérapie est exclu de l'étude.

D. Elaboration de la fiche de suivi

Une feuille de suivi (visible en annexe) est complétée afin de rassembler les données nécessaires à l'étude :

- Informations sur le chien : numéro Clovis, date de naissance, race, sexe, poids, note d'état corporel, type de tumeur et date de diagnostic
- Evolution clinique depuis la dernière séance de chimiothérapie : état général, effets indésirables observés, évolution et description de la tumeur, aspect de la plaie et éventuelles récurrences locales si une exérèse chirurgicale avait été réalisée
- Valeurs de la biochimie : urémie, créatinémie
- Valeurs de l'hémogramme : numérations des neutrophiles et des thrombocytes
- Informations sur la séance de chimiothérapie : date et heure du début, durée, heures précises de chaque prélèvement.

E. Protocole de la chimiothérapie

La décision sur l'aptitude de l'animal à recevoir la séance de chimiothérapie est basée sur l'état général de l'animal, évalué via l'interrogatoire avec les propriétaires et sur un examen clinique minutieux, mais aussi sur les valeurs de l'urémie et de la créatininémie qui doivent être dans les normes de l'espèce, sur la numération en neutrophiles qui doit être supérieure à 1 500 cellules/ μ L et sur la numération en thrombocytes qui doit être supérieure à 50 000 cellules/ μ L.

En cas de non contre-indication à la séance de chimiothérapie, le chien était hospitalisé pour minimum 24 heures. Un cathéter intraveineux périphérique était mis en place (veine céphalique externe ou veine saphène externe selon les chiens) et relié à un prolongateur et à un robinet trois voies.

Avant toute administration de carboplatine, 1 mg/kg de maropitant (PREVOMAX ND) était administré par voie intraveineuse pour prévenir les nausées et vomissements.

La dose administrée à chaque chien était de 300 mg/m², avec une surface corporelle (BSA) estimée par la formule suivante :

$$BSA = 0,101.W^{2/3}$$

La séance de chimiothérapie était réalisée dans la salle prévue à cet effet, avec toutes les protections individuelles et des locaux nécessaires, comme recommandé par le guide des bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux. Le carboplatine était dilué et administré avec une perfusion de glucose 5 % par voie intraveineuse. Le carboplatine circule du flacon d'origine à la veine du chien par un circuit entièrement clos afin d'éviter la contamination de l'environnement et du personnel. Ceci est possible grâce au dispositif Phaseal, avec les Protecteur 14 ND (pour prélever le médicament dans son contenant d'origine) et Injecteur Luer Lock ND au niveau du robinet trois voies branché sur la tubulure du chien. L'administration de toute la dose de carboplatine est réalisée en 20 minutes. Les heures du début de la séance ainsi que de fin de séance sont notées sur la feuille d'examen de l'animal.

F. Critères de toxicité évalués

Nous nous sommes intéressés aux deux types de toxicité les plus fréquents lors de chimiothérapie au carboplatine : la myélosuppression et l'apparition de troubles digestifs. Le but est de savoir si ces toxicités sont corrélées avec la concentration en carboplatine et/ou avec l'aire sous la courbe, afin de pouvoir définir la toxicité acceptable lors d'une chimiothérapie et donc d'ajuster la dose de manière individuelle.

Une prise de sang est réalisée 14 jours après la séance de chimiothérapie dans le but d'obtenir un hémogramme afin de collecter les données concernant une éventuelle myélosuppression (le nadir pour les plaquettes et les neutrophiles étant atteint à ce moment comme vu précédemment). Une thrombocytopénie ou une neutropénie était considérée dès lors que la numération plaquettaire ou neutrophilique était inférieure à 140 000 plaquette/ μ L ou 3 000 neutrophile/ μ L respectivement (conformément au tableau 1 sur le grading des effets indésirables établi par le Veterinary Cooperative Oncology Group). En ce qui concerne la toxicité digestive, c'est l'interrogatoire du propriétaire sur la présence et l'intensité de troubles digestifs éventuels depuis la séance de chimiothérapie qui nous permet de collecter les données.

Lorsque l'on cherche à mettre en évidence des corrélations entre les paramètres pharmacocinétiques d'une molécule et ses effets (thérapeutiques et/ou indésirables), on s'intéresse classiquement à la concentration maximale ainsi qu'à l'aire sous la courbe, car cette dernière représente l'exposition d'un organisme à la molécule comme vu en première partie.

Nous avons donc testé l'association de ces deux paramètres avec chacun des effets secondaires rencontrés, à savoir la thrombocytopénie et la neutropénie pour la myélosuppression et les troubles digestifs pour la toxicité digestive.

Pour chacun des animaux traités, la valeur de créatinémie, le statut stérilisé ou non ont été documentés. Les différents critères pharmacocinétiques ont ensuite été calculés à l'aide du modèle précédemment décrit par Marie Uzel. Dans cette précédente étude, le modèle pharmacocinétique le plus pertinent pour décrire la pharmacocinétique du carboplatine chez le chien était un modèle mono-compartimental dont la concentration pouvait être décrite par la formule suivante :

$$C(t) = \frac{dose}{V_{pop}} \times e^{-\frac{Cl_i}{V_{pop}} \times t}$$

Où V_{pop} représente le volume de distribution de la population et Cl_i la clairance individuelle de chaque animal dépendant de la valeur de créatinémie plasmatique et du statut stérilisé ou non de l'animal selon la formule :

$$Cl_i = Cl_{pop} \times e^{\beta_{ID_Cl_creat} \times creat_i} \times e^{\beta_{ID_Cl_ste}}$$

Où Cl_{pop} représente la clairance de la population, $\beta_{ID_Cl_creat}$ un facteur de pondération de la clairance par la valeur de la créatinémie de l'individu $creat_i$, $\beta_{ID_Cl_ste}$ un facteur de pondération de la clairance d'erreur lié au statut de stérilisation de l'animal.

Lors de la validation du modèle, il a été démontré que :

- $V_{pop} = 4,43 \text{ L/kg}$
- $Cl_{pop} = 5,71 \text{ L.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$

- $\beta_{ID_{Cl_{creat}}} = -0,041$
- $\beta_{ID_{Cl_{ste}}} = -0,21$ en cas de stérilisation, 0 en cas de non stérilisation

a. Calcul de la concentration maximale C_{max}

La concentration maximale théorique a été calculée avec la formule suivante :

$$C_{max} = C(0) = \frac{dose}{V_i}$$

b. Calcul de l'aire sous la courbe AUC

L'aire sous la courbe a été calculée grâce à la formule précédemment citée :

$$AUC = \frac{dose}{Cl_i}$$

G. Analyse statistique

Pour chaque animal, la corrélation entre la valeur de concentration plasmatique maximale (C_{max}) ou l'AUC et la réduction de la numération plaquettaire ou de la réduction de la numération leucocytaire ont été évaluées par un test non paramétrique de Spearman à l'aide du logiciel GraphPad Prism 10.0.3 (GraphPad Software, San Diego, CA). Lorsqu'une corrélation statistiquement significative était mise en évidence, une régression non linéaire était effectuée pour déterminer l'équation modélisant le mieux la relation entre le paramètre et la réduction de la numération plaquettaire ou de la numération leucocytaire. Le modèle utilisé pour prédire la toxicité était un modèle sigmoïde défini par l'équation suivante :

$$E(X) = \frac{X^s \cdot E_{max}}{X^s + EC_{50}^s}$$

Où X représente le paramètre (AUC ou C_{max}), E(X) représente l'effet (réduction de la numération plaquettaire ou de la numération leucocytaire) en fonction du paramètre X, E_{max} représente l'effet maximal, EC_{50} représente la valeur de X entraînant 50 % de l'effet maximal.

Le seuil de significativité a été fixé à $p = 0,05$.

2. Résultats

Le tableau 6 ci-contre présente les caractéristiques des animaux inclus dans l'étude : âge, race, sexe, type de cancer traité par le carboplatine et numéro de la séance du protocole de chimiothérapie.

Le tableau 7 présente quant à lui l'apparition des effets secondaires suite à la séance de chimiothérapie (les grades de toxicité étant ceux décrits précédemment dans le tableau 1).

Tableau 6 : Caractéristique épidémiologiques des chiens inclus dans l'étude

Âge	Race	Sexe	Type de néoplasie traitée	Rang de la séance de chimiothérapie
5	Bouledogue français	F	Sarcome digestif	2
9	Labrador	FS	Ostéosarcome maxillaire	1
16	Croisé épagneul	F	Mélanome buccal	3
9	Labrador	FS	Ostéosarcome	1
9	Parson Russel	F	Sarcome splénique	7
7	Drahtaar	MS	Ostéosarcome maxillaire	3
9	Labrador	FS	Ostéosarcome	2
9	Croisé	F	Adénocarcinome mammaire	1
12	Golden retriever	MS	Ostéosarcome	1
7	Drahtaar	MS	Ostéosarcome maxillaire	4
7	Drahtaar	MS	Ostéosarcome maxillaire	5
13	Jagd terrier	MS	Carcinome prostatique	1
6	Caniche	MS	Sarcome splénique	1
3	Berger américain	MS	Carcinome rénal	1
13	Jagd terrier	MS	Carcinome prostatique	2

Tableau 7 : Incidence et grade des effets secondaires survenus suite à la séance de chimiothérapie

Incidence et grade	Thrombocytopénie N=15	Neutropénie N=12	Toxicité digestive N=15
Incidence	47 % (7)	58 % (7)	20 % (3)
Grade 1	20 % (3)	25 % (3)	7 % (1)
Grade 2	20 % (3)	17 % (2)	7 % (1)
Grade 3	7 % (1)	8 % (1)	7 % (1)
Grade 4	0	8 % (1)	0
Grade 5	0	0	0

A. Toxicité digestive

Des troubles digestifs ont été rapportés chez seulement trois chiens :

- Un chien a présenté une diarrhée et un vomissement avec anorexie de grade un
- Un chien a présenté une diarrhée de grade deux
- Un chien a présenté une diarrhée de grade deux avec vomissements et anorexie de grade trois (à noter que ce chien était en chimiothérapie pour une tumeur rénale).

Les signes digestifs sont peu fréquents (20 % des cas) et de faible gravité, ainsi il n'était pas pertinent d'étudier la corrélation entre la toxicité digestive et l'aire sous la courbe ou la concentration maximale dans le but de pouvoir ajuster la dose de carboplatine sur sa toxicité.

En revanche, une myélotoxicité a été observée dans 87 % des cas : seuls deux chiens n'ont présenté ni thrombocytopenie ni neutropénie ; chacun des autres chiens ayant présenté une thrombocytopenie et/ou une neutropénie. Ce sont donc ces deux critères qui vont nous intéresser pour définir une dose permettant une toxicité acceptable.

B. Toxicité hématologique

a. Description des résultats

Les doses administrées, une fois converties en mg/kg, sont comprises entre 9,12 mg/kg et 16,2 mg/kg, pour une dose médiane de 9,84 mg/kg.

Les taux de réduction de la numération plaquettaire varient de 23 % à 94 %, pour un taux de réduction médian de 65,75 %.

Les taux de réduction de la numération leucocytaire varient de 5 % à 98 %, pour un taux de réduction médian de 64 %.

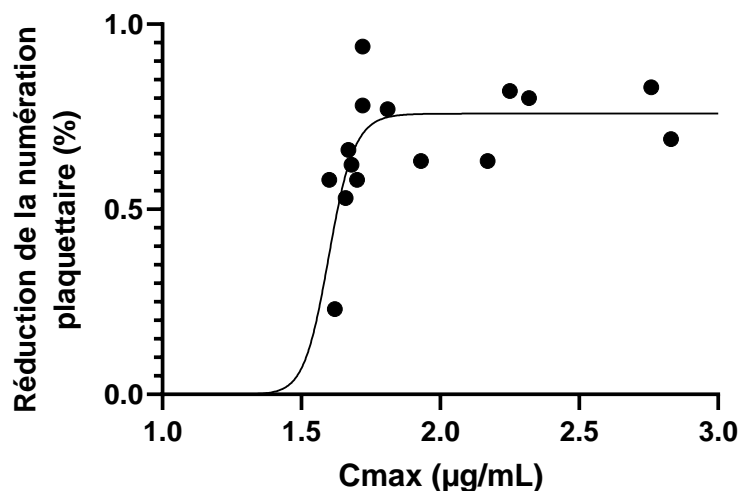
b. Corrélation entre le C_{max} et les paramètres hématologiques

i. Corrélation entre le C_{max} et la réduction des plaquettes à 14 jours

Le test de Spearman évaluant la corrélation entre le C_{max} et le pourcentage de réduction de la numération plaquettaire donnait une valeur de $p = 0,0051$ avec un coefficient de corrélation $r = 0,695$.

Comme l'illustre la figure 3, le résultat de la corrélation non linéaire permettait de modéliser le pourcentage de réduction de la numération plaquettaire en fonction de la valeur de C_{max} .

Figure 3 : Corrélation entre C_{max} prédit et la réduction de la numération plaquettaire à 14 jours.



Les paramètres de l'équation modélisant l'effet du C_{max} sur la réduction de la numération plaquettaire sont rapportés dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 8 : paramètres de l'équation modélisant l'effet du C_{max} sur la réduction de la numération plaquettaire

E_{max}	75,8 %
EC_{50}	1,6 µg/mL
s	35,3

Comme on peut le voir sur cette figure et avec l'analyse des paramètres, la pente de l'équation est très abrupte ($s = 35,3$) ce qui traduit une mauvaise prédiction pour les valeurs élevées de C_{max} . En effet, pour une C_{max} supérieure à 1,7 µg/mL, la réduction de la numération plaquettaire varie de 60 % à 90 %.

ii. *Corrélation entre le C_{max} et la neutropénie à 14 jours*

Le test de Spearman n'a pas montré de relation statistique significative entre les valeurs de C_{max} et la réduction de la numération leucocytaire à 14 jours.

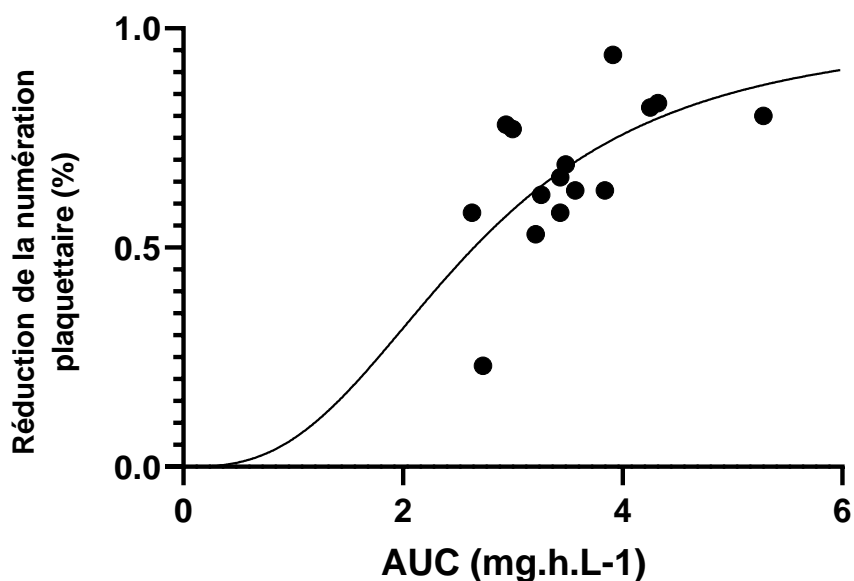
c. Corrélation entre l'AUC et les paramètres hématologiques

i. Corrélation entre l'AUC et la réduction de plaquettes à 14 jours

Le test de Spearman évaluant la corrélation entre l'AUC et le pourcentage de réduction de la numération plaquettaire donnait une valeur de $p = 0,0075$ avec un coefficient de corrélation $r = 0,6705$.

Comme l'illustre la figure 4, le résultat de la corrélation non linéaire permettait de modéliser la diminution de la numération plaquettaire en fonction de l'aire sous la courbe.

Figure 4 : Corrélation entre AUC prédite et la réduction de la numération plaquettaire à 14 jours.



Les paramètres de l'équation décrivant les corrélations ainsi obtenues sont rapportés dans le tableau 7 ci-dessous.

Tableau 9 : paramètres de l'équation modélisant l'effet de l'AUC sur la réduction de la numération plaquettaire à 14 jours.

E_{\max}	89.6 %
EC_{50}	2,5 mg.h.L ⁻¹
s	3,74

Comme on peut le voir sur ce tableau 7, compte-tenu de la plus faible valeur de s (3,74) que pour la corrélation entre le C_{\max} et la réduction de la numération plaquettaire (35,3), le modèle prenant en compte l'AUC permet de prédire la variabilité des réductions, mêmes importantes, de numération plaquettaire.

ii. *Corrélation entre l'AUC et la neutropénie à 14 jours*

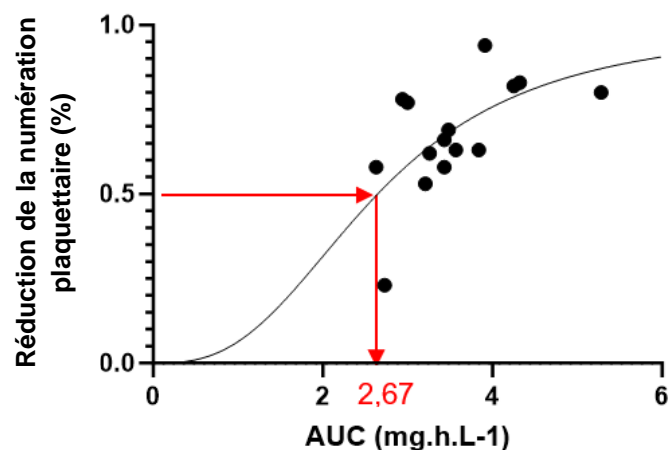
Le test de Spearman n'a pas montré de relation statistique significative entre les valeurs de l'AUC et la réduction de la numération leucocytaire au 14^e jour.

C. Exemple d'application pratique

Voici un exemple concret de calcul de dose de carboplatine à administrer lors d'une première séance de chimiothérapie à base de carboplatine chez un chien.

Soit un chien mâle stérilisé de 10 ans admis en hospitalisation pour sa première séance de chimiothérapie dans un contexte d'ostéosarcome après l'amputation de son membre thoracique droit. Son hémogramme et sa biochimie sont permissifs, avec en particulier une créatininémie de 8 mg/dL. Le clinicien estime que l'on peut tolérer une chute 50 % de la numération plaquettaire (numération plaquettaire initiale de 200 000 plaquette/ μ L). Comme le montre la figure 5 ci-après, l'aire sous la courbe visée est de 2,67 mg.h.L⁻¹.

Figure 5 : Détermination de l'AUC_{cible} en acceptant une réduction de la numération plaquettaire de 50 %.



Ainsi, la dose de carboplatine à administrer à ce chien se calcule de la manière suivante :

$$\begin{aligned} Dose &= AUC \times Cl_i \\ &= 2,67 \times Cl_{pop} \times e^{\beta_{ID-Cl_{creat}} \times creat_i} \times e^{\beta_{ID-Cl_{ste}}} \\ &= 2,67 \times 5,71 \times e^{-0,041 \times 8} \times e^{-0,21} \\ &= 8,9 \text{ mg/kg} \end{aligned}$$

Pour un chien de 30 kg, cela correspond donc à une dose de 267 mg de carboplatine.

Pour ce même chien de 30 kg, une dose de 300 mg/m² correspond à une dose de carboplatine de 294 mg, soit une dose presque 10 % plus élevée que la dose obtenue à l'aide de notre modèle.

3. Discussion

L'objectif principal de cette étude, qui consistait à pouvoir ajuster la dose de carboplatine à administrer à chaque chien lors de sa séance de chimiothérapie afin d'optimiser l'efficacité de la chimiothérapie tout en minimisant les effets secondaires, est ainsi atteint. La toxicité limitant la dose est la thrombocytopénie, et un calcul de dose de carboplatine individu-dépendant est désormais possible grâce à cette étude. Ces résultats sont par ailleurs en accord avec les données de médecine humaine : Sørensen et al. (1991) avaient également montré l'association entre l'aire sous la courbe et la myélosuppression, et différentes équations vues précédemment permettent l'ajustement de la dose de carboplatine à chaque patient.

De plus, il est important de valider que le modèle pharmacocinétique détaillé dans la thèse de Marie Uzel et qui constitue la première partie de cette étude globale est bien prédictif de la toxicité du carboplatine chez le chien.

Cependant, le nombre de chiens admis dans l'étude est relativement peu important, et malgré que les résultats obtenus soient significatifs, l'augmentation de la population permettrait d'affiner encore plus le modèle et de gagner en précision. C'est d'ailleurs ce qui sera réalisé : les inclusions pour cette thèse expérimentale se sont terminées en juillet 2023, mais chaque nouveau chien recevant une chimiothérapie au carboplatine et remplissant les critères d'inclusion à l'étude sera ajouté aux résultats.

De plus, outre le fait de conserver les trois chiens « perdus de vue » pour les calculs liés aux numérations leucocytaires au 14^e jour (car seul un comptage plaquettaire avait été réalisé par le vétérinaire), il aurait été plus précis de réaliser tous les hémogrammes et comptages plaquettaires dans le même laboratoire avec les mêmes analyseurs et mêmes manipulateurs, plutôt que de réaliser les prises de sang de contrôle au 14^e jour chez le vétérinaire traitant.

Un autre point de discussion est la toxicité cumulative avec le nombre de chimiothérapies. En effet, une toxicité plus importante par rapport à celle attendue a été notée pour les chiens qui avaient déjà réalisé au moins une séance de chimiothérapie. Ces observations sont cohérentes avec les données de médecine humaine, avec des effets secondaires d'autant plus sévères que les patients sont âgés, présentent une pathologie rénale ou ont déjà subi un ou plusieurs protocoles de chimiothérapie ; ces effets secondaires étant cumulatifs (Hartmann et Lipp, 2003 ; Wagstaff *et al.*, 1989). C'est pourquoi un patient ayant déjà reçu une chimiothérapie antérieure recevra une dose de carboplatine moins importante que la dose initiale. En effet, il est recommandé de diminuer la dose de carboplatine de 20 à 25 % chez un patient pré-traité (ou présentant un mauvais état général). Lors d'utilisation de la formule de Calvert, l'aire sous la courbe cible est comprise entre 4 – 6 mg.min.mL⁻¹ pour un patient pré-traité, tandis qu'elle est de 6 – 8 mg.min.mL⁻¹ pour un patient non pré-traité.

Nous pourrions ainsi conclure, à la manière de Sørensen et al. (1991) que l'aire sous la courbe pour le carboplatine permet de prédire la myélotoxicité via la diminution de la numération plaquettaire, mais que cette relation change au cours des chimiothérapies à cause de la toxicité cumulative sur la moelle osseuse. Ainsi, il serait pertinent d'évaluer la variation de dose à apporter à un chien ayant déjà reçu au moins une séance de chimiothérapie au carboplatine par rapport à la dose calculée avec notre modèle.

Conclusion

Le carboplatine fait partie de l'arsenal thérapeutique de chimiothérapie depuis la fin des années 1980. Cependant la pharmacocinétique du carboplatine chez le chien était jusqu'alors peu décrite dans la littérature, et aucune étude ne permettait un ajustement individuel de la dose à chaque chien.

La première partie de ce projet CarboPOP a permis d'établir un modèle pharmacocinétique du carboplatine chez le chien. La présente thèse applique ce modèle à 15 autres chiens traités par chimiothérapie au carboplatine afin d'objectiver dans un premier temps les effets secondaires : troubles digestifs et myélosuppression (cette dernière étant la toxicité limitante). Nous avons ensuite cherché une corrélation entre les paramètres pharmacocinétiques du carboplatine (la concentration maximale et l'aire sous la courbe) et cette myélosuppression en étudiant la diminution des plaquettes et des neutrophiles au moment du nadir au 14^e jour. Les analyses statistiques ont ainsi démontré que l'aire sous la courbe était significativement corrélée à la diminution de la numération plaquettaire ($p = 0,0075$; coefficient de corrélation $r = 0,6705$) avec un modèle permettant de prédire les diminutions de numération plaquettaire les plus élevées (contrairement à la corrélation entre la concentration maximale en carboplatine et la diminution de la numération plaquettaire qui, bien que significative aussi, ne permet pas de prédire les diminutions de numération plaquettaire les plus élevées).

Ainsi, la perte de plaquettes maximale acceptable suite à la chimiothérapie est associée à une aire sous la courbe cible grâce au modèle obtenu par régression non linéaire. Cette aire sous la courbe cible permet ensuite de calculer la dose de carboplatine à administrer lors de la première séance de chimiothérapie afin de limiter le risque de myélotoxicité trop importante.

Cependant, ce modèle semble montrer ses limites lorsqu'une ou plusieurs séances de chimiothérapie ont déjà été réalisées, avec une toxicité constatée plus importante à celle attendue.

De nouvelles investigations sont maintenant à mener afin d'appliquer ce modèle sur le terrain pour le valider.

Liste des références bibliographiques

- AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ (2023) Résumé des caractéristiques du produit - CARBOPLATINE ACCORD 10 mg/ml, solution pour perfusion. In *Base de données publique des médicaments*. [<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69067841&typedoc=R>] (consulté le 20/07/2023).
- BAILEY, D.B., RASSNICK, K.M., DYKES, N.L., *et al.* (2009a) Phase I evaluation of carboplatin by use of a dosing strategy based on a targeted area under the platinum concentration-versus-time curve and individual glomerular filtration rate in cats with tumors. *American Journal of Veterinary Research* vol. 70, n° 6, p. 770-776. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.70.6.770>]
- BAILEY, D.B., RASSNICK, K.M., PREY, J.D., *et al.* (2009b) Evaluation of serum iohexol clearance for use in predicting carboplatin clearance in cats. *American Journal of Veterinary Research* vol. 70, n° 9, p. 1135-1140. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.70.9.1135>]
- BENNETT, P.F., DENICOLA, D.B., BONNEY, P., *et al.* (2002) Canine anal sac adenocarcinomas: clinical presentation and response to therapy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 16, n° 1, p. 100-104. [[https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2002\)016<0100:casacp>2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2002)016<0100:casacp>2.3.co;2)]
- BORIA, P.A., GLICKMAN, N.W., SCHMIDT, B.R., *et al.* (2005) Carboplatin and piroxicam therapy in 31 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Veterinary and Comparative Oncology* vol. 3, n° 2, p. 73-80. [<https://doi.org/10.1111/j.1476-5810.2005.00070.x>]
- BOVEN, E., VAN DER VIJGH, W.J., NAUTA, M.M., *et al.* (1985) Comparative activity and distribution studies of five platinum analogues in nude mice bearing human ovarian carcinoma xenografts. *Cancer Research* vol. 45, n° 1, p. 86-90.
- BROCKLEY, L.K., COOPER, M.A., BENNETT, P.F. (2013) Malignant melanoma in 63 dogs (2001-2011): the effect of carboplatin chemotherapy on survival. *New Zealand Veterinary Journal* vol. 61, n° 1, p. 25-31. [<https://doi.org/10.1080/00480169.2012.699433>]
- CALVERT, A.H. (1997) A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of combination carboplatin/paclitaxel. *Seminars in Oncology* vol. 24, n° 1 Suppl 2, p. S2-85-S2-90.
- CALVERT, A.H., HARLAND, S.J., NEWELL, D.R., *et al.* (1985) Phase I studies with carboplatin at the Royal Marsden Hospital. *Cancer Treatment Reviews* vol. 12 Suppl A, p. 51-57. [[https://doi.org/10.1016/0305-7372\(85\)90018-0](https://doi.org/10.1016/0305-7372(85)90018-0)]
- CALVERT, A.H., NEWELL, D.R., GUMBRELL, L.A., *et al.* (1989) Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 7, n° 11, p. 1748-1756. [<https://doi.org/10.1200/JCO.1989.7.11.1748>]
- CALVERT, H. (2019) The Clinical Development of Carboplatin – A Personal Perspective. *Inorganica Chimica Acta*, Elsevier vol. 498, n° 118987, p. 5. [<https://doi.org/10.1016/j.ica.2019.118987>]
- CHARNEY, S.C., BERGMAN, P.J., MCKNIGHT, J.A., *et al.* (2005) Evaluation of intracavitary mitoxantrone and carboplatin for treatment of carcinomatosis, sarcomatosis and mesothelioma, with or without malignant effusions: A retrospective analysis of 12 cases (1997-2002)*. *Veterinary and Comparative Oncology* vol. 3, n° 4, p. 171-181. [<https://doi.org/10.1111/j.1476-5810.2005.00075.x>]
- CHATELUT, É. (2011) Pharmacologie des dérivés du platine : différences entre les trois composés et les facteurs de variabilité entre patients. *Bulletin du Cancer* vol. 98, n° 11, p. 1253-1261. [<https://doi.org/10.1684/bdc.2011.1464>]
- CHEVREAU, C., THOMAS, F., COUTEAU, C., *et al.* (2005) Ototoxicity of high-dose carboplatin. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 23, n° 15, p. 3649-3650; author reply 3650-3651. [<https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.348>]
- CHUN, R., KNAPP, D.W., WIDMER, W.R., *et al.* (1997) Phase II clinical trial of carboplatin in canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 11, n° 5, p. 279-283. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1997.tb00465.x>]

- COFFEE, C., ROUSH, J.K., HIGGINBOTHAM, M.L. (2020) Carboplatin-induced myelosuppression as related to body weight in dogs. *Veterinary and Comparative Oncology* vol. 18, n° 4, p. 804-810. [<https://doi.org/10.1111/vco.12622>]
- COLLINS, J.M., ZAHARKO, D.S., DEDRICK, R.L., *et al.* (1986) Potential roles for preclinical pharmacology in phase I clinical trials. *Cancer Treatment Reports* vol. 70, n° 1, p. 73-80.
- DALEY-YATES, P.T., MCBRIEN, D.C. (1982) The mechanism of renal clearance of cisplatin (cis-dichlorodiammine platinum ii) and its modification by furosemide and probenecid. *Biochemical Pharmacology* vol. 31, n° 13, p. 2243-2246. [[https://doi.org/10.1016/0006-2952\(82\)90108-3](https://doi.org/10.1016/0006-2952(82)90108-3)]
- DOMINGUEZ, P.A., DERVISIS, N.G., CADILE, C.D., *et al.* (2009) Combined gemcitabine and carboplatin therapy for carcinomas in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 23, n° 1, p. 130-137. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0248.x>]
- DUFFULL, S.B., ROBINSON, B.A. (1997) Clinical pharmacokinetics and dose optimisation of carboplatin. *Clinical Pharmacokinetics* vol. 33, n° 3, p. 161-183. [<https://doi.org/10.2165/00003088-199733030-00002>]
- EGORIN, M.J., JODRELL, D.I. (1992) Utility of individualized carboplatin dosing alone and in combination regimens. *Seminars in Oncology* vol. 19, n° 1 Suppl 2, p. 132-138.
- FAULHABER, E.A., JANIK, E., THAMM, D.H. (2021) Adjuvant carboplatin for treatment of splenic hemangiosarcoma in dogs: Retrospective evaluation of 18 cases (2011-2016) and comparison with doxorubicin-based chemotherapy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 35, n° 4, p. 1929-1934. [<https://doi.org/10.1111/jvim.16212>]
- FIDEL, J., LYONS, J., TRIPP, C., *et al.* (2011) Treatment of oral squamous cell carcinoma with accelerated radiation therapy and concomitant carboplatin in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 25, n° 3, p. 504-510. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0721.x>]
- FINK, D., NEBEL, S., AEBI, S., *et al.* (1996) The role of DNA mismatch repair in platinum drug resistance. *Cancer Research* vol. 56, n° 21, p. 4881-4886.
- FLOCH, F., BOISSY, L., LANORE, D., *et al.* (2020) Evaluation of intracavitary carboplatin chemotherapy for treatment of pleural carcinomatosis in cats: a retrospective study of eight cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 22, n° 2, p. 84-90. [<https://doi.org/10.1177/1098612X19826401>]
- FRIMBERGER, A.E., CHAN, C.M., MOORE, A.S. (2016) Canine Osteosarcoma Treated by Post-Amputation Sequential Accelerated Doxorubicin and Carboplatin Chemotherapy: 38 Cases. *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 52, n° 3, p. 149-156. [<https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6315>]
- FUERTES, M.A., ALONSO, C., PÉREZ, José.M. (2003) Biochemical Modulation of Cisplatin Mechanisms of Action: Enhancement of Antitumor Activity and Circumvention of Drug Resistance. *Chemical Reviews* vol. 103, n° 3, p. 645-662. [<https://doi.org/10.1021/cr020010d>]
- GAVER, R., AM, G., GF, D., *et al.* (1988) The disposition of carboplatin in the beagle dog. *Cancer chemotherapy and pharmacology* vol. 21, n° 3. [<https://doi.org/10.1007/BF00262769>]
- GIULIANO, A., ALMENDROS, A. (2022) Retrospective Evaluation of a Combination of Carboplatin and Bleomycin for the Treatment of Canine Carcinomas. *Animals* vol. 12, n° 18, p. 2340. [<https://doi.org/10.3390/ani12182340>]
- HARTMANN, J.T., LIPP, H.-P. (2003) Toxicity of platinum compounds. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* vol. 4, n° 6, p. 889-901. [<https://doi.org/10.1517/14656566.4.6.889>]
- ISRAEL, C., MAUÉS, T., FERREIRA, A., *et al.* (2021) Clinical and Laboratory Findings in Dogs Undergoing Adjuvant Chemotherapy with Gemcitabine/Carboplatin Combination for Mammary Neoplasia. *World's Veterinary Journal* vol. 11, p. 289-299. [<https://doi.org/10.54203/scil.2021.wvj39>]
- IWANO, M., SADAHIRO, K., MARUO, T., *et al.* (2021) Serum concentration and safety of intravenous drip versus subcutaneous administration of carboplatin in dogs. *Journal of Veterinary Medical Science* vol. advpub, p. 20-0653. [<https://doi.org/10.1292/jvms.20-0653>]
- JANDIAL, D.A., BRADY, W.E., HOWELL, S.B., *et al.* (2017) A phase I pharmacokinetic study of intraperitoneal bortezomib and carboplatin in patients with persistent or recurrent ovarian

- cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology* vol. 145, n° 2, p. 236-242. [<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.013>]
- KISSEBERTH, W., DM, V., J, Y., *et al.* (2008) Phase I clinical evaluation of carboplatin in tumor-bearing cats: a Veterinary Cooperative Oncology Group study. *Journal of veterinary internal medicine* vol. 22, n° 1. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.0017.x>]
- KNAPP, D.W., GLICKMAN, N.W., WIDMER, W.R., *et al.* (2000) Cisplatin versus cisplatin combined with piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* vol. 46, n° 3, p. 221-226. [<https://doi.org/10.1007/s002800000147>]
- KOELLER, J.M., TRUMP, D.L., TUTSCH, K.D., *et al.* (1986) Phase I clinical trial and pharmacokinetics of carboplatin (NSC 241240) by single monthly 30-minute infusion. *Cancer* vol. 57, n° 2, p. 222-225. [[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19860115\)57:2<222::aid-cncr2820570206>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19860115)57:2<222::aid-cncr2820570206>3.0.co;2-x)]
- KROVETZ, L.J. (1965) The physiologic significance of body surface area. *The Journal of Pediatrics* vol. 67, n° 5, p. 841-862. [[https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(65\)80376-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(65)80376-6)]
- LANE, A., BLACK, M., WYATT, K. (2012) Toxicity and efficacy of a novel doxorubicin and carboplatin chemotherapy protocol for the treatment of canine appendicular osteosarcoma following limb amputation. *Australian veterinary journal* vol. 90, n° 3. [<https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2011.00878.x>]
- LANORE, D., DELPRAT, C. (2002) Chimiothérapie anticancéreuse. Paris, Elsevier Masson.
- LAVALLE, G.E., CAMPOS, C.B.D., BERTAGNOLLI, A.C., *et al.* (2012) Canine Malignant Mammary Gland Neoplasms with Advanced Clinical Staging Treated with Carboplatin and Cyclooxygenase Inhibitors. *In Vivo* vol. 26, n° 3, p. 375-379.
- LEBLANC, A.K., ATHERTON, M., BENTLEY, R.T., *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* vol. 19, n° 2, p. 311-352. [<https://doi.org/10.1111/vco.12677>]
- MARTIN, L.P., HAMILTON, T.C., SCHILDER, R.J. (2008) Platinum resistance: the role of DNA repair pathways. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* vol. 14, n° 5, p. 1291-1295. [<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-2238>]
- MATSUYAMA, A., SCHOTT, C.R., WOOD, G.A., *et al.* (2018) Evaluation of metronomic cyclophosphamide chemotherapy as maintenance treatment for dogs with appendicular osteosarcoma following limb amputation and carboplatin chemotherapy. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 252, n° 11, p. 1377-1383. [<https://doi.org/10.2460/javma.252.11.1377>]
- MCVIE, J.G., TEN BOKKEL HUININK, W., DUBBELMAN, R., *et al.* (1985) Phase I study and pharmacokinetics of intraperitoneal carboplatin. *Cancer Treatment Reviews* vol. 12 Suppl A, p. 35-41. [[https://doi.org/10.1016/0305-7372\(85\)90016-7](https://doi.org/10.1016/0305-7372(85)90016-7)]
- MILLANTA, F., CITI, S., DELLA SANTA, D., *et al.* (2006) COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic molecular markers. *Breast Cancer Research and Treatment* vol. 98, n° 1, p. 115-120. [<https://doi.org/10.1007/s10549-005-9138-z>]
- MOORE, A.S., KIRK, C., CARDONA, A. (1991) Intracavitary cisplatin chemotherapy experience with six dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 5, n° 4, p. 227-231. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1991.tb00953.x>]
- MULLER, C. (2004) Le carboplatine en chimiothérapie vétérinaire: revue bibliographique et application à 11 cas de tumeurs des cavités nasales chez le chien. Thèse de Médecine vétérinaire. Créteil, Faculté de médecine.
- ORDRE NATIONAL DES VÉTÉRINAIRES, J. (2009) Guide réglementaire - Bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire. *In* <https://www.veterinaire.fr/>. [<https://www.veterinaire.fr/system/files/files/2023-09/guide-r%C3%A9glementaire-m%C3%A9dicament-antic%C3%A9reux.pdf>]

- PAGE, R.L., MCENTEE, M.C., GEORGE, S.L., *et al.* (1993) Pharmacokinetic and phase I evaluation of carboplatin in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 7, n° 4, p. 235-240. [https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1993.tb01013.x]
- PINKEL, D. (1958) The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy. *Cancer Research* vol. 18, n° 7, p. 853-856.
- PRICE, G.S., FRAZIER, D.L. (1998) Use of body surface area (BSA)-based dosages to calculate chemotherapeutic drug dose in dogs: I. Potential problems with current BSA formulae. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 12, n° 4, p. 267-271. [https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1998.tb02121.x]
- RABIK, C.A., DOLAN, M.E. (2007) Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treatment Reviews* vol. 33, n° 1, p. 9-23. [https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2006.09.006]
- RASSNICK, K.M., RUSLANDER, D.M., COTTER, S.M., *et al.* (2001) Use of carboplatin for treatment of dogs with malignant melanoma: 27 cases (1989-2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 218, n° 9, p. 1444-1448. [https://doi.org/10.2460/javma.2001.218.1444]
- RIVIERE, J.E., PAPICH, M.G. (2018) *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 10^e. Hoboken, John Wiley & Sons.
- ROSE, W.C., SCHURIG, J.E. (1985) Preclinical antitumor and toxicologic profile of carboplatin. *Cancer Treatment Reviews* vol. 12 Suppl A, p. 1-19. [https://doi.org/10.1016/0305-7372(85)90014-3]
- RUDIN, C.M., YANG, Z., SCHUMAKER, L.M., *et al.* (2003) Inhibition of glutathione synthesis reverses Bcl-2-mediated cisplatin resistance. *Cancer Research* vol. 63, n° 2, p. 312-318.
- SANTAMARIA, A.C., SIMCOCK, J.O., KUNTZ, C.A. (2019) Adverse events and outcomes in dogs with appendicular osteosarcoma treated with limb amputation and a single subcutaneous infusion of carboplatin. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 255, n° 3, p. 345-351. [https://doi.org/10.2460/javma.255.3.345]
- SELMIC, L.E., BURTON, J.H., THAMM, D.H., *et al.* (2014) Comparison of carboplatin and doxorubicin-based chemotherapy protocols in 470 dogs after amputation for treatment of appendicular osteosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 28, n° 2, p. 554-563. [https://doi.org/10.1111/jvim.12313]
- SIDDIK, Z.H., JONES, M., BOXALL, F.E., *et al.* (1988) Comparative distribution and excretion of carboplatin and cisplatin in mice. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* vol. 21, n° 1, p. 19-24. [https://doi.org/10.1007/BF00262732]
- SONG, I.-S., SAVARAJ, N., SIDDIK, Z.H., *et al.* (2004) Role of human copper transporter Ctr1 in the transport of platinum-based antitumor agents in cisplatin-sensitive and cisplatin-resistant cells. *Molecular Cancer Therapeutics* vol. 3, n° 12, p. 1543-1549.
- SØRENSEN, B.T., STRØMGREN, A., JAKOBSEN, P., *et al.* (1991) Dose-toxicity relationship of carboplatin in combination with cyclophosphamide in ovarian cancer patients. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* vol. 28, n° 5, p. 397-401. [https://doi.org/10.1007/BF00685696]
- SPEYER, J.L., SORICH, J. (1992) Intraperitoneal carboplatin: rationale and experience. *Seminars in Oncology* vol. 19, n° 1 Suppl 2, p. 107-113.
- THÉON, A.P., VANVECHTEN, M.K., MADEWELL, B.R. (1996) Intratumoral administration of carboplatin for treatment of squamous cell carcinomas of the nasal plane in cats. *American Journal of Veterinary Research* vol. 57, n° 2, p. 205-210.
- UZEL, M. (2020) Essai clinique prospectif de la variabilité de la pharmacocinétique du carboplatine chez le chien grâce à la méthode de pharmacocinétique de population. Thèse vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.
- VAN DER VIJGH, W.J. (1991) Clinical pharmacokinetics of carboplatin. *Clinical Pharmacokinetics* vol. 21, n° 4, p. 242-261. [https://doi.org/10.2165/00003088-199121040-00002]
- VAN DRIEL, W.J., KOOLE, S.N., SIKORSKA, K., *et al.* (2018) Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *The New England Journal of Medicine* vol. 378, n° 3, p. 230-240. [https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708618]

- WAGSTAFF, A.J., WARD, A., BENFIELD, P., *et al.* (1989) Carboplatin. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the treatment of cancer. *Drugs* vol. 37, n° 2, p. 162-190. [<https://doi.org/10.2165/00003495-198937020-00005>]
- WILTSHAW, E. (1985) Ovarian trials at the Royal Marsden. *Cancer Treatment Reviews* vol. 12, p. 67-71. [[https://doi.org/10.1016/0305-7372\(85\)90020-9](https://doi.org/10.1016/0305-7372(85)90020-9)]
- WITHROW, S.J., VAIL, D.M. (2007) Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 4^e. St. Louis, Edinbourg, Saunders-Elsevier.
- WOODRUFF, M.J., HEADING, K.L., BENNETT, P. (2019) Canine intranasal tumours treated with alternating carboplatin and doxorubin in conjunction with oral piroxicam: 29 cases. *Veterinary and Comparative Oncology* vol. 17, n° 1, p. 42-48. [<https://doi.org/10.1111/vco.12443>]

Annexes

Annexe 1 : Feuille de suivi complétée lors de chaque séance de chimiothérapie

Date de naissance : ... / ... / ...
 Poids :kg
 Race :
 Sexe : M F Stérilisé

Type et localisation de la tumeur : Étiquette :
 Date du diagnostic : ... / ... / ...
 Nombre d'administration avant l'actuelle :

Consultation initiale :

- Note d'état corporel :/9
- Urée :g/L ; Créat :mg/ml
- Neutrophiles : /mm³ ; Plaquettes :/mm³

Évolution depuis l'injection précédente :

- Évolution tumorale (score cRESIST):
- Effets secondaires rapportés :

Injection :

- Dose (absolue) :mg
- Heure de début (précise) :h.....min
- Durée de l'administration :min

Prélèvements (plasma):

- Heure Base :h.....min
- Heure P1 :h.....min
- Heure P2 :h.....min
- Heure P3 :h.....min
- Heure P4 :h.....min

Diagramme de suivi :

Identification des tubes :

Identifiant de l'étude : CP-EnvA-025
 Identifiant du centre : P1
 Numéro d'inclusion :
 Identifiant du prélèvement :

Centrifuger le tube, identifier et aliquoter deux tubes de 0,5ml et stocker à -80°C

Annexe 2 : Extrait des tableaux regroupant les données relatives à l'identification, au statut de stérilisation, à la créatinine basale, à la dose reçue et aux calculs de clairance individuelle et d'aire sous la courbe

ID	Statut stérilisation	Dose	Creatinine (mg/dL)	Cli (L/h/kg)	AUC (mg.h.L-1)
A20-4930	1	12,86	10,40	3,02	4,26
A20-4122	1	9,61	11,00	2,95	3,26
A20-4399	1	10,34	7,20	3,45	3,00
A20-9578_1	1	9,70	12,00	2,83	3,43
A12-12520	0	16,17	5,00	4,65	3,48
A20-11281_1	1	9,54	12,40	2,78	3,43
A20-9578_2	1	9,84	14,90	2,51	3,92
A20-11449	0	9,26	12,70	3,39	2,73
A19-13439	1	9,49	10,90	2,96	3,21
A20-11281_2	1	9,82	8,00	3,33	2,95
A20-11281_3	1	9,12	7,00	3,47	2,63
A15-12788_1	1	11,01	9,90	3,08	3,57
A23-4323	1	15,77	5,80	3,65	4,32
A23-7594	1	13,28	14,90	2,51	5,29
A15-12788_2	1	12,41	8,80	3,23	3,84

Annexe 3 : Extraits des tableaux regroupant les numérations plaquettaires (Num PQT) et neutrophiliques (Num Neutro) avant la chimiothérapie (J0) et 14 jours après (J14), avec les taux de diminution de numération plaquettaire associés

ID	Num PQT J0	Num PQT J14	Réduction PQT (%)
A20-4930	420 000,00	77 000,00	81,67
A20-4122	540 000,00	205 000,00	62,04
A20-4399	451 000,00	105 000,00	76,72
A20-9578_1	663 000,00	278 000,00	58,07
A12-12520	653 000,00	204 000,00	68,76
A20-11281_1	435 000,00	149 000,00	65,75
A20-9578_2	674 000,00	42 000,00	93,77
A20-11449	327 000,00	253 000,00	22,63
A19-13439	291 000,00	137 000,00	52,92
A20-11281_2	545 000,00	121 000,00	77,80
A20-11281_3	584 000,00	248 000,00	57,53
A15-12788_1	444 000,00	165 000,00	62,84
A23-4323	409 000,00	70 000,00	82,89
A23-7594	337 000,00	66 000,00	80,42
A15-12788_2	385 000,00	143 000,00	62,86

ID	Num Neutro J0	Num Neutro J14	Réduction Neutro (%)
A20-4930	5 700,00	90,00	98,42
A20-4122	7 510,00	1 550,00	79,36
A20-4399	3 250,00	3 080,00	5,23
A20-9578_1	6 650,00	1 900,00	71,43
A12-12520	7 580,00	720,00	90,50
A20-11281_1	5 360,00	3 260,00	39,18
A20-9578_2	3 400,00	3 180,00	6,47
A20-11449	5 100,00	1 140,00	77,65
A19-13439	3 850,00	1 010,00	73,77
A20-11281_2	5 600,00	3 290,00	41,25
A20-11281_3	4 160,00	2 690,00	35,34
A15-12788_1	9 980,00	4 260,00	57,31

MISE EN ÉVIDENCE D'UNE CORRÉLATION ENTRE LES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DU CARBOPLATINE ET SA TOXICITÉ ET AJUSTEMENT INDIVIDUEL DE LA DOSE LORS DE CHIMIOTHÉRAPIE CHEZ LE CHIEN : ÉTUDE PROSPECTIVE SUR 15 CHIENS RECEVANT UNE CHIMIOTHÉRAPIE AU CARBOPLATINE AU CHUVA

AUTEUR : Romain LAPLACE

RÉSUMÉ :

Le carboplatine est une molécule de chimiothérapie qui a vu le jour à la fin des années 1980 dans l'optique d'améliorer la tolérance des patients aux dérivés platinés auparavant utilisés. Il est utilisé lors de chimiothérapie de nombreux types de tumeurs et possède, comme toute molécule de chimiothérapie, une marge thérapeutique étroite. Cependant aucune étude visant à ajuster la dose à chaque individu n'avait été menée chez le chien. La première partie de ce projet CarboPOP a permis d'établir un modèle pharmacocinétique du carboplatine chez le chien.

Dans notre étude prospective, 15 autres chiens traités par chimiothérapie au carboplatine au CHUVA ont été inclus. Les effets secondaires à la séance de chimiothérapie étaient rapportés par le propriétaire (toxicité digestive, état général) et objectivés par des hémogrammes (myélotoxicité) avant la séance de chimiothérapie et au moment du nadir plaquettaire et neutrophilique à 14 jours.

La toxicité limitant la dose est la myélotoxicité, survenue dans 100 % des cas. La toxicité digestive est quant à elle peu fréquente (20 % des cas) et de faible grade. Le test non paramétrique de Spearman a montré que l'aire sous la courbe était significativement corrélée à la diminution de la numération plaquettaire ($p = 0,0075$; $r = 0,6705$) avec un modèle permettant de prédire les diminutions de numération plaquettaire les plus élevées. Ce modèle obtenu par régression non linéaire permet de définir l'aire sous la courbe cible pour chaque chien, après avoir défini la diminution des plaquettes maximale acceptable suite à la séance de chimiothérapie. Cette aire sous la courbe cible permet ensuite de calculer la dose de carboplatine à administrer lors de la séance de chimiothérapie initiale afin d'optimiser les effets thérapeutiques tout en limitant les effets toxiques.

De nouvelles investigations sont maintenant à mener afin d'appliquer ce modèle sur le terrain pour le valider, et d'étudier son application lors des séances de chimiothérapie suivant la première.

MOTS CLÉS : CARBOPLATINE, MYÉLOTOXICITÉ, CHIEN, DOSE

JURY :

Président : Pr Renaud TISSIER

Directeur de thèse : Pr Matthias KOHLHAUER

Examinatrice : Dr Ghita BENCHEKROUN

DEMONSTRATION OF A CORRELATION BETWEEN THE PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF CARBOPLATIN AND ITS TOXICITY AND INDIVIDUAL ADJUSTMENT OF THE DOSE DURING CHEMOTHERAPY IN DOGS: A PROSPECTIVE STUDY ON 15 DOGS RECEIVING CARBOPLATIN CHEMOTHERAPY AT CHUVA

AUTHOR: Romain LAPLACE

SUMMARY:

Carboplatin is a chemotherapy molecule that emerged at the end of the 1980s with the aim of improving patient tolerance to previously used platinum derivatives. Many types of tumors are treated with carboplatin but, like any chemotherapy molecule, it has a narrow therapeutic margin. However, no study aimed at adjusting the dose for each individual has been carried out in dogs. The first part of this CarboPOP project established a pharmacokinetic model of carboplatin in dogs.

In our prospective study, 15 other dogs treated with carboplatin chemotherapy at CHUVA were included. Side effects during and after the chemotherapy session were reported by the owner (digestive toxicity, condition) and documented by blood counts (myelotoxicity) before the chemotherapy session and at the time of the platelet and neutrophilic nadir at 14 days.

The dose-limiting toxicity is myelotoxicity, which occurs in 100 % of cases. Digestive toxicity is uncommon (20 % of cases) and low grade. Spearman's nonparametric test showed that the area under the curve was significantly correlated with the decrease in platelet count ($p = 0.0075$; $r = 0.6705$) with a model able to predict the lowest platelet decrease rates. This model obtained by non-linear regression makes it possible to define the target area under the curve for each dog, after having defined the maximum acceptable reduction in platelets following chemotherapy. This target area under the curve then makes it possible to calculate the dose of carboplatin to be administered during the initial chemotherapy session in order to optimize the therapeutic effects while limiting toxic effects.

Further investigations are now to be carried out in order to apply this model to validate it, and to study its application during the chemotherapy sessions that will follow the first.

KEYWORDS: CARBOPLATIN, MYELOTXICITY, DOG, DOSE

JURY:

Chairperson: Pr Renaud TISSIER

Thesis Director: Pr Matthias KOHLHAUER

Reviewer: Dr Ghita BENCHEKROUN