



HAL
open science

Intérêt thérapeutique de la radio-sensibilisation dans le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux chez le chien et le chat

Elena Vukovic

► **To cite this version:**

Elena Vukovic. Intérêt thérapeutique de la radio-sensibilisation dans le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux chez le chien et le chat. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04781444v2

HAL Id: dumas-04781444

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04781444v2>

Submitted on 27 Nov 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.

ANNEE 2024 - Thèse n°65

**INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE DE LA RADIO-
SENSIBILISATION DANS LE TRAITEMENT DES
CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES BUCCAUX CHEZ LE
CHIEN ET LE CHAT**

THÈSE

pour l'obtention du diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement

devant l'UFR de Médecine de

l'Université de Nantes

le 1^{er} octobre 2024

par

Elena VUKOVIC

Sous la direction de

Catherine IBISCH

Président du jury : Monsieur SUPIOT Enseignant-chercheur à l'université de Nantes et onco-radiothérapeute

Membre du jury : Madame, SÉNÉCAT, Professeure à Oniris et Maître de Conférence

ONIRIS - ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE,
AGROALIMENTAIRE ET DE
L'ALIMENTATION

Site de la
Chantrerie Route
de Gachet 44307
Nantes Cédex 3



ANNEE 2024 - Thèse n°65

**INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE DE LA RADIO-
SENSIBILISATION DANS LE TRAITEMENT DES
CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES BUCCAUX CHEZ LE
CHIEN ET LE CHAT**

THÈSE

pour l'obtention du diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement

devant l'UFR de Médecine de

l'Université de Nantes

le 1^{er} octobre 2024

par

Elena VUKOVIC

Sous la direction de

Catherine IBISCH

Président du jury : Monsieur SUPIOT Enseignant-chercheur à l'université de Nantes et onco-radiothérapeute

Membre du jury : Madame, SÉNÉCAT, Professeure à Oniris et Maître de Conférence

ONIRIS - ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE,
AGROALIMENTAIRE ET DE
L'ALIMENTATION

Site de la
Chantrerie Route
de Gachet 44307
Nantes Cédex 3



Liste des Enseignants à ONIRIS (27-08-2024)



Département BPSA Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment		
Responsable : Emmanuel JAFFRES – Adjointe : Frédérique NGUYEN		
Pharmacologie et Toxicologie	Jean-Claude DESFONTIS (Pr) Yassine MALLEM (Pr) Hervé POULIQUEN (Pr)	Antoine ROSTANG (MC) Meg-Anne MORICEAU (MC Stagiaire) Martine KAMMERER (Pr émérite) Marc GOGNY (Pr émérite)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Jean-Marie BACH (Pr) Lionel MARTIGNAT (Pr)	Julie HERVE (Pr) Grégoire MIGNOT (MC)
Histologie et anatomie pathologique	Marie-Anne COLLE (Pr) Jérôme ABADIE (MC) Florian CHOCTEAU (MC stagiaire)	Laetitia JAILLARDON (MC) Frédérique NGUYEN (MC) Pierre CORDIER (CERC)
Biochimie alimentaire industrielle	Carole PROST (Pr) Joëlle GRUA (MC)	Clément CATANEO (MC) Alix KHALIL (MC) Laurent LE THUAUT (MC)
Microbiotech	Hervé PREVOST (Pr) Géraldine BOUE (MC) Nabila HADDAD (MC HDR) Emmanuel JAFFRES (MC HDR)	Mathilde MOSSER (MC) Boris MISERY (MC) Raouf TAREB (MC) Judith LORANT (MC stagiaire)
PACENV = VET1	Eléonore BOUGUYON (PRAG) Nicolas BROSSAUD (PRAG)	Charlotte MOCQUARD (PRAG) Aurore CALVEL (PRAG)
Département SAESP Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique		
Responsable : Raphaël GUATTEO – Adjoint : Jean-Michel CAPPELIER		
Élevage, nutrition et santé des animaux domestiques	Nathalie BAREILLE (Pr) François BEAUDEAU (Pr) Christine FOURICHON (Pr)	Juan Manuel ARIZA CHACON (MC) Ségoène CALVEZ (Pr) Aurélien MADOUASSE (MC HDR) Nora NAVARRO-GONZALES (MC)
Infectiologie	Alain CHAUVIN (Pr) Emmanuelle MOREAU (Pr) Nathalie RUVOEN-CLOUET (Pr) Pauline MAISONNASSE (CERC)	Albert AGOULON (MC) Suzanne BASTIAN (MC HDR) Léa LOISEL (AERC) Kenny OBERLE (MC) Nadine RAVINET (MC)
Médecine des animaux d'élevage	Catherine BELLOC (Pr) Raphaël GUATTEO (Pr) Anne RELUN (MC) Aurore BOISHARDY (CERC)	Sébastien ASSIE (MC) Isabelle BREYTON (MC) Mily LEBLANC MARIDOR (MC) Maud ROUAULT (AERC)
Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel CAPPELIER (Pr) Louis DELAUNAY (MC) Bruno LE BIZEC (Pr)	Sofia STRUBBIA (MC) Marie-France PILET (Pr)

Département DSC Sciences cliniques		
Responsable : Olivier GAUTHIER – Adjoint : Marion FUSELLIER		
Anatomie comparée	Eric BETTI (MC) Claude GUINTARD (MC)	
Pathologie chirurgicale et anesthésiologie	Eric AGUADO (Pr) Olivier GAUTHIER (Pr) Eric GOYENVALLE (Pr)	Pierre MAITRE (MC) Caroline TESSIER (MC) Claire DEFOURMSTRAUX (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Jacques GUILLOT (Pr) Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass) Vincent BRUET (MC)	Sabrina VIEU (AERC) María Dolores SANCHEZ (CERC)
Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire	Anne COUROUCE (Pr) Jack-Yves DESCHAMPS (Pr) Françoise ROUX (Pr) Juan HERNANDEZ-RODRIGUEZ (Pr Ass) Nora BOUHSINA (MC)	Nicolas CHOUIN (MC) Amandine DRUT (MC) Marion FUSELLIER-TESSON (Pr) Catherine IBISCH (MC HDR) Aurélia LEROUX (MC) Odile SENECAAT (MC)
Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Jean-François BRUYAS (Pr) François FIENI (Pr)	Djemil BENCHARIF (Pr) Lamia BRIAND (Pr)
Département GPA Génie des procédés alimentaires		
Responsable : Vanessa JURY – Adjointe : Cyril TOUBLANC		
Lionel BOILLEREAUX (Pr) Sébastien CURET-PLOQUIN (Pr) Marie DE LAMBALLERIE (Pr) Francine FAYOLLE (Pr) Michel HAVET (Pr)	Alain LEBAIL (Pr) Olivier ROUAUD (Pr) Kévin CROUVISIER-URION (MC) Vanessa JURY (Pr) Emilie KORBEL (MC)	Jean-Yves MONTEAU (MC HDR) Eve-Anne NORWOOD (MC) Raphaël PORYLES (MC) Laurence POTTIER (MC) Cyril TOUBLANC (MC)
PAC-ING	Cyril Gaillard (PCEA)	
Département MSC Management, statistiques et communication		
Responsable : Jean-Michel GALIHARRET – Adjointe : Sibylle DUCHAINE		
Mathématiques, statistiques, informatique	Chantal THORIN (Pr Ag) Evelyne VIGNEAU (Pr) Jean-Michel GALIHARRET (MC)	Véronique CARIOU (Pr) Benjamin MAHIEU (MC) Michel SEMENOU (MC)
Economie, gestion, législation	Jean-Marc FERRANDI (Pr) Pascal BARILLOT (MC) Ibrahima BARRY (MC) Florence BEAUGRAND (MC) Franck INSGNARES (IE)	Sibylle DUCHAINE (MC) Sonia MAHJOUB (MC) Samira ROUSSELIERE (MC) Christophe PAPINEAU (Ens. Cont.)
Langues et communication	Marc BRIDOU (PLPA) David GUYLER (Ens. Cont.) Nathalie GOODENOUGH (PCEA) Patricia JOSSE (Ens. Cont.)	Shaun MEEHAN (Ens. Cont.) Linda MORRIS (PCEA) Ian NICHOLSON (ENS. Cont.)

Formations Techniciens supérieurs

Responsable : **Laurence FRERET**

	Laurence FRERET (PCEA) Françoise BRICHET (IAE) Christophe CARON (PLPA) Virginie MAGIN (Ens.cont.)
--	--

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

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES.....	7
LISTE DES TABLEAUX.....	8
LISTE DES FIGURES.....	10
INTRODUCTION.....	14
PARTIE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	16
I) ÉPIDEMIOLOGIE ET PATHOLOGIE DES CARCINOMES EPIDERMOÏDES	16
A) Épidémiologie et facteurs de risque intrinsèque et extrinsèques.....	16
B) Pathogénie et comportement biologique.....	17
II) PRISE EN CHARGE PAR RADIOTHERAPIE EXCLUSIVE.....	30
A) Principes de la Radiothérapie.....	30
B) Fractionnement et objectif de traitement.....	35
III) ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES PROTOCOLES DE RADIOTHERAPIE UTILISES EN PRATIQUE	36
A) Protocoles de radiothérapies exclusives et survies associées.....	36
B) Toxicité et limites thérapeutiques.....	39
IV) STRATEGIES DE RADIO-SENSIBILISATION	44
A) Principes de l'association chimio-radiothérapie	44
B) Étude bibliographique des protocoles de chimio-radiothérapie utilisés en pratique.....	46
V) CONCLUSION DE LA PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE.....	66
PARTIE II : ETUDE RETROSPECTIVE ET MODELE EXPLORATOIRE.....	67
I) ÉTUDE RETROSPECTIVE SUR LE TRAITEMENT PAR RADIOTHERAPIE PAR ORTHOVOLTAGE DANS LE TRAITEMENT DU CARCINOME EPIDERMOÏDE DE LA CAVITE BUCCALE CHEZ LE CHAT ET CHEZ LE CHIEN	67
A) Clinique de cancérologie référée, Eiffelvet.....	67
B) Étude rétrospective.....	68
C) Discussion	96
II) MODELE EXPLORATOIRE EN VUE D'UN ESSAI CLINIQUE	128
CONCLUSION	147
BIBLIOGRAPHIE	148

Liste des tableaux

TABLEAU I : CLASSIFICATION TNM PROPOSEE PAR L'OMS ET STADES CLINIQUE ASSOCIE ADAPTE AUX CARNIVORES DOMESTIQUES [35]	28
TABLEAU II : RECAPITULATIF DES ETUDES SUR LE TRAITEMENT DES CARCINOMES EPIDERMOÏDES BUCCAUX PAR RADIOTHERAPIE CHEZ LE CHAT	38
TABLEAU III : RECAPITULATIF DES ETUDES SUR LE TRAITEMENT DES CARCINOMES EPIDERMOÏDES BUCCAUX PAR RADIOTHERAPIE CHEZ LE CHIEN	39
TABLEAU IV : GRADATION DES EFFETS SECONDAIRES APPLIQUEE A LA MUQUEUSE BUCCALE ET AUX YEUX, VALIDEE PAR LE VRTOG [80]	40
TABLEAU V : RECAPITULATIF COMPARATIF DES EFFETS SECONDAIRES POUR DES PROTOCOLES DE TRAITEMENT PAR RADIOTHERAPIE DE CARCINOMES EPIDERMOÏDES BUCCAUX CHEZ LE CHAT	42
TABLEAU VI : RECAPITULATIF DES EFFETS SECONDAIRES POUR DEUX PROTOCOLES DE TRAITEMENT PAR RADIOTHERAPIE DE CARCINOMES EPIDERMOÏDES BUCCAUX CHEZ LE CHIEN	43
TABLEAU VII : RECAPITULATIF DU PROTOCOLE DE RADIO-SENSIBILISATION UTILISANT DE L'ETANIDAZOLE CHEZ LE CHAT	47
TABLEAU VIII : RECAPITULATIF DES DEUX PROTOCOLES DE RADIO-SENSIBILISATION AVEC DE LA GEMCITABINE CHEZ LE CHAT	49
TABLEAU IX : RECAPITULATIF DE L'ETUDE D'OGILVIE ET AL, ET COMPARAISON DES PROTOCOLES AVEC DE LA MITOXANTRONE CHEZ LE CHAT	51
TABLEAU X : RECAPITULATIF DES DEUX ETUDES UTILISANT LE TOCERANIB, AVEC OU SANS RADIOTHERAPIE CONCOMITANTE CHEZ LE CHAT	52
TABLEAU XI : RECAPITULATIF DES DEUX ETUDES DE MARCONATO ET AL, EN 2012 ET EN 2020	55
TABLEAU XII : RECAPITULATIF DES ETUDES COMBINANT SELS DE PLATINE ET ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS CHEZ LE CHIEN	58
TABLEAU XIII : RECAPITULATIFS DES 3 ETUDES UTILISANT DES PROTOCOLES DE CHIMIO-RADIOTHERAPIE A BASE DE CARBOPLATINE CHEZ LE CHAT	61
TABLEAU XIV : RECAPITULATIF DE L'ETUDE DE BROOKS ET AL, 1988, [111].....	63
TABLEAU XV : RECAPITULATIFS DES 3 ETUDES UTILISANT DES PROTOCOLES DE CHIMIO-RADIOTHERAPIE A BASE DE CARBOPLATINE CHEZ LE CHIEN	65
TABLEAU XVI : DONNEES CLINIQUES PRE-TRAITEMENT DES 38 CAS DE L'ETUDE	74
TABLEAU XVII : REPARTITION DES PROTOCOLES DE RADIOTHERAPIE APPLIQUEES A EIFFELVET	75
TABLEAU XVIII : RECAPITULATIF DES RESULTATS DU TEST LOG-RANK ET DES VALEURS DE SURVIE EN FONCTION DE L'ESPECE	80
TABLEAU XIX : RECAPITULATIF DES RESULTATS DU TEST LOG-RANK ET DES VALEURS DE SURVIE EN FONCTION DU SEXE DES INDIVIDUS	81
TABLEAU XX : TABLEAU RECAPITULATIF DES RESULTATS DU TEST LOG-RANK ET DES VALEURS DE TEMPS ET DE TAUX DE SURVIE EN FONCTION DE L'AGE DES INDIVIDUS	82
TABLEAU XXI : RECAPITULATIF DES RESULTATS DU TEST LOG-RANK ET DES VALEURS DE SURVIE EN FONCTION DE LA LOCALISATION DE LA TUMEUR....	84
TABLEAU XXII : RECAPITULATIF DES RESULTATS DU TEST LOG-RANK ET DES VALEURS DE SURVIE EN FONCTION DE LA LOCALISATION DE LA TUMEUR DANS LA CAVITE BUCCALE DES INDIVIDUS.....	85
TABLEAU XXIII : RECAPITULATIF DES RESULTATS DU TEST LOG-RANK ET DES VALEURS DE SURVIE EN FONCTION DE LA PRESENCE OU NON D'INFILTRATION METASTATIQUE LOCO-REGIONALE A L'INITIATION DU TRAITEMENT	86
TABLEAU XXIV : RECAPITULATIF DES RESULTATS DU TEST LOG-RANK ET DES VALEURS DE DE SURVIE EN FONCTION DE LA PRESENCE OU NON DE METASTASE A DISTANCE A L'INITIATION DU TRAITEMENT	87
TABLEAU XXV : RECAPITULATIF DES RESULTATS DU TEST LOG-RANK ET DES VALEURS DE TEMPS ET DE TAUX DE SURVIE EN FONCTION DU STADE CLINIQUE	88
TABLEAU XXVI : RECAPITULATIF DES RESULTATS DU TEST LOG-RANK ET DES VALEURS DE TEMPS ET DE TAUX DE SURVIE EN FONCTION DU PROTOCOLE DE RADIOTHERAPIE	89
TABLEAU XXVII : RECAPITULATIF DES VALEURS DE TEMPS ET DE TAUX DE SURVIE EN FONCTION DU PROTOCOLE DE RADIOTHERAPIE HYPOFRACTIONNE	90
TABLEAU XXVIII : RECAPITULATIF DES VALEURS DE TEMPS ET DE TAUX DE SURVIE EN FONCTION DU PROTOCOLE DE RADIOTHERAPIE HYPERFRACTIONNE	91
TABLEAU XXIX : RECAPITULATIF DES RESULTATS DU TEST LOG-RANK ET DES VALEURS DE TEMPS ET DE TAUX DE SURVIE EN FONCTION DE L'AJOUT OU NON DE CHIMIOOTHERAPIE CONCOMITANTE	91
TABLEAU XXX : TABLEAU RECAPITULATIF DES RESULTATS DU TEST LOG-RANK ET DES VALEURS DE TEMPS ET DE TAUX DE SURVIE EN FONCTION DE L'AJOUT OU NON DE CHIMIOOTHERAPIE CONCOMITANTE AUX PROTOCOLES HYPOFRACTIONNES.....	92
TABLEAU XXXI : RECAPITULATIF DES COMPLICATIONS ET TRAITEMENT POST-TRAITEMENT CHEZ L'ENSEMBLE DES ANIMAUX	94
TABLEAU XXXII : COMPARAISON DES COMPLICATIONS POST-TRAITEMENT SELON LE PROTOCOLE	94
TABLEAU XXXIII : COMPARAISON DES TRAITEMENT SYMPTOMATIQUES POST-TRAITEMENT SELON LE PROTOCOLE	94
TABLEAU XXXIV : RESULTATS DU TEST KHI-DEUX AVEC UN RISQUE D'ERREUR DE 5%.....	95
TABLEAU XXXV : TABLEAU RECAPITULATIF DES CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES DES ETUDES ET DE NOTRE COHORTE.....	97
TABLEAU XXXVI : TABLEAU RECAPITULATIF DES DONNEES CLINIQUE ET DE SURVIE DES ETUDES ET DE NOTRE COHORTE	98
TABLEAU XXXVII : RECAPITULATIF DES COMPLICATIONS SURVENUES DANS LES ETUDES ET DANS NOTRE COHORTE.....	102
TABLEAU XXXVIII : RESULTATS DU TEST KHI-DEUX POUR LES GRADES DE MUCITE CHEZ LE CHAT (GAUCHE) ET LE CHIEN (DROITE) AVEC UN RISQUE D'ERREUR DE 5%.....	103
TABLEAU XXXIX : RESULTATS DU TEST KHI-DEUX POUR LES COMPLICATIONS TARDIVES (GAUCHE) ET LE CHIEN (DROITE) AVEC UN RISQUE D'ERREUR DE 5%.....	105
TABLEAU XL : TABLEAU RECAPITULATIF DES CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES DES ETUDES ET DE NOTRE COHORTE	106
TABLEAU XLI : RECAPITULATIF DES CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES ETUDES ET DE NOTRE COHORTE.....	107

TABLEAU XLII : RECAPITULATIF DES PROTOCOLES DE CHIMIO-RADIOTHERAPIE HYPOFRACTIONNES ET DES TEMPS DE SURVIES DANS LES ETUDES ET DANS NOTRE COHORTE	108
TABLEAU XLIII : RECAPITULATIF DES RESULTATS DU TEST LOG-RANK ET DES VALEURS DE TEMPS ET DE TAUX DE SURVIE EN FONCTION DE L'AJOUT OU NON DE CHIMIOOTHERAPIE CONCOMITANTE AUX PROTOCOLES HYPOFRACTIONNES DANS L'ETUDE DE SABHLOCK ET AL	111
TABLEAU XLIV : RECAPITULATIF DES RESULTATS DU TEST LOG-RANK ET DES VALEURS DE TEMPS ET DE TAUX DE SURVIE EN FONCTION DU PROTOCOLE DE CHIMIOOTHERAPIE CONCOMITANTE DANS L'ETUDE DE SABHLOCK ET AL.....	112
TABLEAU XLV : RECAPITULATIF DES CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES DES ETUDES ET DE NOTRE COHORTE.....	113
TABLEAU XLVI : RECAPITULATIF DES CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES ETUDES ET DE NOTRE COHORTE	114
TABLEAU XLVII : RECAPITULATIF DES PROTOCOLES THERAPEUTIQUES DES ETUDES ET DE NOTRE COHORTE	115
TABLEAU XLVIII : RECAPITULATIF DES SURVIES MEDIANES ET MOYENNES DES ETUDES ET DE NOTRE COHORTE	116
TABLEAU XLIX : RECAPITULATIF DES COMPLICATIONS PRECOCES DES PROTOCOLES DE CHIMIORADIOTHERAPIE HYPERFRACTIONNEE, DANS LES ETUDES ET DANS NOTRE COHORTE, AINSI QUE DES TESTS DU KHI-DEUX ASSOCIES.	122
TABLEAU L : TABLEAU RECAPITULATIF DES COMPLICATIONS TARDIVES DES PROTOCOLES DANS LES ETUDES ET DANS NOTRE COHORTE	122
TABLEAU LI : RESULTATS DU TEST KHI-DEUX POUR LES GRADES DE MUCITE CHEZ LE CHAT (GAUCHE) ET LE CHIEN (DROITE) AVEC UN RISQUE D'ERREUR DE 5%.....	123
TABLEAU LII : RESULTATS DU TEST KHI-DEUX POUR LES COMPLICATIONS TARDIVES (GAUCHE) ET LE CHIEN (DROITE) AVEC UN RISQUE D'ERREUR DE 5%	124
TABLEAU LIII : RESULTATS DU TEST KHI-DEUX AVEC UN RISQUE D'ERREUR DE 5% ASSOCIES.[78], [104].....	126
TABLEAU LIV : RECAPITULATIF DES ETUDES UTILISANT DU CYCLOPHOSPHAMIDE EN CHIMIOOTHERAPIE METRONOMIQUE	134
TABLEAU LV ;ÉCHELLE DE QUALITE DE VIE"H5M2" CREE PAR LE DR. VILLALOBOS [126].....	143
TABLEAU LVI : « GRADING » DE DEUX COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES MAJEURS CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT SELON LE VCOG-CTCAE.[125] .	144

Liste des figures

FIGURE 1 : IMAGE HISTOLOGIQUE ET SCHEMATIQUE DE LA MUQUEUSE BUCCALE ORALE [4]	15
FIGURE 2 : CARCINOME EPIDERMŌIDE SUBLINGUAL CHEZ UNE CHATTE DE 13 ANS [17]	18
FIGURE 3 : CARCINOME EPIDERMŌIDE MANDIBULAIRE CHEZ UNE CHATTE DE 13 ANS [18].....	19
FIGURE 4 : CARCINOME EPIDERMŌIDE AMYGDALIEN CHEZ UN CHIEN CROISE DE 8 ANS [18]	19
FIGURE 5 : CARCINOME EPIDERMŌIDE MAXILLAIRE CHEZ UNE CHIENNE CROISEE DE 13 ANS [18]	20
FIGURE 6 : ÉTAPES HISTOLOGIQUES DE LA CARCINOGENESE [19]	21
FIGURE 7 : DU CARCINOME IN SITU AU CARCINOME INVASIF [20]	21
FIGURE 8 : ÉVOLUTION HISTOLOGIQUE DE L'EPITHELIUM NORMAL AU CARCINOME CHEZ LE HAMSTER. [21].....	22
FIGURE 9: COUPE HISTOLOGIQUE D'UN CARCINOME EPIDERMŌIDE ORAL CANIN, COLORATION HEMALUN G x40 [23].....	23
FIGURE 10: CARCINOME EPIDERMŌIDE CANIN BIEN DIFFERENCIE, COLORATION MGG Gx60 [24]	23
FIGURE 11 : CARCINOME EPIDERMŌIDE CANIN MODEREMENT DIFFERENCIE, COLORATION DE WRIGHT, Gx60 [26].....	24
FIGURE 12; CARCINOME EPIDERMŌIDE CANIN BIEN DIFFERENCIE, COLORATION DE WRIGHT, Gx40 [27]	24
FIGURE 13 : LYMPHANGIOGRAPHIE DE LA TETE D'UN CHIEN ATTEINT D'UNE TUMEUR MAXILLAIRE. [33].....	26
FIGURE 14 : SCHEMA SIMPLIFIE DU PHARYNX [41].....	27
FIGURE 15: COUPE SAGITTALE D'UNE TETE DE CHIEN [41]	28
FIGURE 16: REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES VOLUMES DEFINIS LORS DU PLAN DE TRAITEMENT	33
FIGURE 17 : REPARTITION DE DOSE EN RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE CONVENTIONNELLE [65]	33
FIGURE 18 : REPARTITION DE DOSE EN RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE AVEC MODULATION D'INTENSITE[65]	34
FIGURE 19 : IMAGE TOMODENSITOMETRIQUE DE LA PLANIFICATION DE TRAITEMENT DE TUMEUR MAXILLAIRE CANIN.[82]	41
FIGURE 20: ISOBOLOGRAMME DE L'INTERACTION ENTRE CHIMIOOTHERAPIE ET RADIOTHERAPIE [85]	46
FIGURE 21 : ÉVOLUTION TUMORALE AVANT ET APRES 4 SEANCES DE TRAITEMENT CHEZ UN CHAT [93]	48
FIGURE 22 : ÉVOLUTION CLINIQUE D'UN CARCINOME MAXILLAIRE AVANT ET APRES LA CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVANTE [100]	54
FIGURE 23 : ÉVOLUTION DU CARCINOME EPIDERMŌIDE BUCCAL AVANT ET APRES LE PROTOCOLE DE CHIMIO-RADIOTHERAPIE, [112]	64
FIGURE 24 : UNITE DE RADIOTHERAPIE « XSTRAHL 300 - D3300 » ET APPLICATEURS CONIQUES ASSOCIES, [116]	69
FIGURE 25 : RENDEMENT EN PROFONDEUR DE LA DOSE EN FONCTION DU CONE POUR UN FILTRE DE 90kV, EIFFELVET	70
FIGURE 26 : PROTOCOLE DE CHIMIO-RADIOTHERAPIE HYPOFRACTIONNE A EIFFELVET	71
FIGURE 27 : PROTOCOLE DE CHIMIO-RADIOTHERAPIE HYPER-FRACTIONNE A EIFFELVET	71
FIGURE 28 : REPARTITION DES CAS SELON LE STADE CLINIQUE	75
FIGURE 29 : REPARTITION DES PROTOCOLES APPLIQUEES A EIFFELVET.....	76
FIGURE 30: COURBE DE SURVIE KAPLAN-MEIER DES 38 ANIMAUX INCLUS DANS L'ÉTUDE (BIOSTATGV)	77
FIGURE 31 : COURBE DE SURVIE KAPLAN-MEIER DES ANIMAUX TRAITES PAR RADIOTHERAPIE SEULE (BIOSTATGV)	78
FIGURE 32 : COURBE DE SURVIE KAPLAN-MEIER DES ANIMAUX TRAITES PAR CHIMIO-RADIOTHERAPIE (BIOSTATGV)	78
FIGURE 33 : COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER DES ANIMAUX DE L'ÉTUDE EN FONCTION DE L'ESPECE, (p=0,95) (BIOSTATGV).....	79
FIGURE 34 : COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER DES ANIMAUX DE L'ÉTUDE EN FONCTION DU SEXE, (p=0,23) (BIOSTATGV).....	80
FIGURE 35 : COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER DES ANIMAUX DE L'ÉTUDE EN FONCTION DE L'ÂGE AU TRAITEMENT, (p=0,7) (BIOSTATGV).....	81
FIGURE 36 : COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER DES ANIMAUX DE L'ÉTUDE EN FONCTION DE LA LOCALISATION AMYGDALIENNE (BLEU) OU NON (ROUGE) DE LA TUMEUR DANS LA CAVITE BUCCALE (p=0,7).....	82
FIGURE 37: COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER DES ANIMAUX DE L'ÉTUDE EN FONCTION DE LA LOCALISATION LABIALE (BLEU) OU NON (ROUGE) DE LA TUMEUR DANS LA CAVITE BUCCALE (p=0,16).....	83
FIGURE 38 : COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER DES ANIMAUX DE L'ÉTUDE EN FONCTION DE LA LOCALISATION MANDIBULAIRE (BLEU) OU NON (ROUGE) DE LA TUMEUR DANS LA CAVITE BUCCALE (p=0,56).....	83
FIGURE 39 : COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER DES ANIMAUX DE L'ÉTUDE EN FONCTION DE LA LOCALISATION MAXILLAIRE (BLEU) OU NON (ROUGE) DE LA TUMEUR DANS LA CAVITE BUCCALE (p=0,56)	83
FIGURE 40: COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER DES ANIMAUX DE L'ÉTUDE EN FONCTION DE LA LOCALISATION LINGUALE (BLEU) OU NON (ROUGE) DE LA TUMEUR DANS LA CAVITE BUCCALE (p=0,3).....	84
FIGURE 41: COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER DES ANIMAUX DE L'ÉTUDE EN FONCTION DE LA LOCALISATION DANS LA CAVITE BUCCALE (p=0,86).....	85
FIGURE 42: COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER DES ANIMAUX DE L'ÉTUDE EN FONCTION DE LA PRESENCE (BLEU) OU NON (ROUGE) D'INFILTRATION METASTATIQUE LOCO-REGIONALE A L'INITIATION DU TRAITEMENT (p=0,6)	86
FIGURE 43: COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER DES ANIMAUX DE L'ÉTUDE EN FONCTION DE LA PRESENCE (BLEU) OU NON (ROUGE) DE METASTASE A DISTANCE A L'INITIATION DU TRAITEMENT (p=0,8)	86
FIGURE 44: COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER EN FONCTION DU STADE CLINIQUE (GRAPHIQUE PAR LOGICIEL R)	87
FIGURE 45: COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER EN FONCTION DU STADE CLINIQUE, I ET II (BLEU) OU III ET IV (ROUGE) (p=0,4).....	88
FIGURE 46: COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER DES ANIMAUX DE L'ÉTUDE EN FONCTION DU PROTOCOLE HYPERFRACTIONNE (BLEU) OU HYPOFRACTIONNE (ROUGE) (p=0,9)	89

FIGURE 47: COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER DES ANIMAUX DE L'ÉTUDE EN FONCTION DU PROTOCOLE HYPOFRACTIONNE (GRAPHIQUE PAR LOGICIEL R)	90
FIGURE 48: COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER DES ANIMAUX DE L'ÉTUDE EN FONCTION DU PROTOCOLE 12 x 3,75 (BLEU) OU 8 + 9 x 3,75 Gy (ROUGE) (P=0,4)	91
FIGURE 49: COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER DES ANIMAUX DE L'ÉTUDE EN FONCTION DU PROTOCOLE DE RADIOTHERAPIE (BLEU) OU DE CHIMIORADIOTHERAPIE (ROUGE) (P=0,6)	92
FIGURE 50: COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER EN FONCTION DU PROTOCOLE HYPOFRACTIONNE EXCLUSIF (BLEU) OU AVEC CHIMIOThERAPIE CONCOMITANTE (ROUGE) (P=0,5).....	93
FIGURE 51 : GRAPHIQUES COMPARANT LES COMPLICATIONS ET TRAITEMENTS SELON LE PROTOCOLE APPLIQUE A EIFFELVET	95
FIGURE 52: COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER DES ANIMAUX RECEVANT UN PROTOCOLE HYPOFRACTIONNE SELON L'ÉTUDE (GRAPHIQUE PAR LOGICIEL R)	99
FIGURE 53: COMPARAISON DES COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER ILLUSTRANT LE TEMPS DE SURVIE DANS NOTRE COHORTE (BLEU) ET CELLE DE L'ÉTUDE DE MOSCA ET AL (ROUGE) (KHI-DEUX=8,8 ET P=0,03)	99
FIGURE 54 : DIAGRAMMES COMPARATIFS DES TEMPS DE SURVIE MEDIAN DES CHATS (GAUCHE) ET DES CHIENS (DROITE) RECEVANT UN PROTOCOLE DE RADIOTHERAPIE HYPOFRACTIONNE SELON L'ÉTUDE.....	100
FIGURE 55: COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER DES ANIMAUX SELON LE PROTOCOLE DE RADIOTHERAPIE EXCLUSIVE (GRAPHIQUE PAR LOGICIEL R). [71], [73], [75],	101
FIGURE 56 : DIAGRAMMES DES MEDIANES DE SURVIES POUR LES CHIENS DES DIFFERENTES ETUDES EN FONCTION DU PROTOCOLE DE CHIMIO-RADIOTHERAPIE. [18], [113]	101
FIGURE 57 : GRADES DE MUCITES RADIO-INDUITES EN FONCTION DU PROTOCOLE DE RADIOTHERAPIE, CHEZ LE CHAT (GAUCHE) ET CHEZ LE CHIEN (DROITE) [72], [73], [75], [77], [78].....	104
FIGURE 58 : COMPLICATIONS TARDIVES EN FONCTION DU PROTOCOLE DE RADIOTHERAPIE, CHEZ LE CHAT (GAUCHE) ET CHEZ LE CHIEN (DROITE) [72], [73], [75], [77], [78].....	105
FIGURE 59: COMPARAISON DES COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER ILLUSTRANT LE TEMPS DE SURVIE DANS NOTRE COHORTE (BLEU) ET CELLE DE L'ÉTUDE DE SABHLOCK ET AL (ROUGE) SUITE A UN PROTOCOLE DE CHIMIORADIOTHERAPIE HYPOFRACTIONNE AVEC DU CARBOPLATINE SEUL (KHI-DEUX=2,8 ET P=0,09).....	108
FIGURE 60: COMPARAISON DES COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER ILLUSTRANT LE TEMPS DE SURVIE DANS NOTRE COHORTE (BLEU) ET CELLE DE L'ÉTUDE DE SABHLOCK ET AL (ROUGE) SUITE A UN PROTOCOLE DE CHIMIORADIOTHERAPIE HYPOFRACTIONNE, TOUS PROTOCOLES CONFONDUS (KHI-DEUX=0,5 ET P=0,45).....	109
FIGURE 61: COMPARAISON DES COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER ILLUSTRANT LE TEMPS DE SURVIE DANS NOTRE COHORTE (BLEU) ET CELLE DE L'ÉTUDE DE MURPHY ET AL (ROUGE) SUITE A UN PROTOCOLE DE CHIMIORADIOTHERAPIE HYPOFRACTIONNE (KHI-DEUX=1,2 ET P=0,25)....	109
FIGURE 62 : DIAGRAMMES COMPARATIFS DES TEMPS DE SURVIE MEDIAN DES CHATS (GAUCHE) ET DES CHIENS (DROITE) RECEVANT UN PROTOCOLE DE CHIMIORADIOTHERAPIE HYPOFRACTIONNE SELON L'ÉTUDE, SANS DIFFERENCE SIGNIFICATIVE.....	110
FIGURE 63: COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER ILLUSTRANT LE TEMPS DE SURVIE DES ANIMAUX DE L'ÉTUDE DE SABHLOCK ET AL EN FONCTION DU PROTOCOLE HYPOFRACTIONNE EXCLUSIF (BLEU) OU AVEC CHIMIOThERAPIE CONCOMITANTE (ROUGE) (P=0,3)	111
FIGURE 64: COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER ILLUSTRANT LE TEMPS DE SURVIE DES ANIMAUX DE L'ÉTUDE DE SABHLOCK ET AL EN FONCTION DU PROTOCOLE DE CHIMIORADIOTHERAPIE AVEC DU CARBOPLATINE SEULE (BLEU) OU AVEC EN ASSOCIATION AVEC DE LA GEMCITABINE (ROUGE) (P=0,1).....	112
FIGURE 65: COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER ILLUSTRANT LE TEMPS DE SURVIE DES CHATS RECEVANT UN PROTOCOLE DE CHIMIORADIOTHERAPIE HYPERFRACTIONNE SELON L'ÉTUDE (GRAPHIQUE PAR LOGICIEL R)	116
FIGURE 66 : DIAGRAMMES COMPARATIFS DES TEMPS DE SURVIE MEDIAN DES CHATS (GAUCHE) ET DES CHIENS (DROITE) RECEVANT UN PROTOCOLE DE CHIMIO-RADIOTHERAPIE HYPERFRACTIONNE SELON L'ÉTUDE	117
FIGURE 67: COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER ILLUSTRANT LE TEMPS DE SURVIE POUR LES CHATS DES DIFFERENTES ETUDES EN FONCTION DU PROTOCOLE DE CHIMIO-RADIOTHERAPIE (GRAPHIQUE PAR LOGICIEL R). [18], [72], [104]	118
FIGURE 68 : DIAGRAMMES DES MEDIANES DE SURVIES POUR LES CHATS DES DIFFERENTES ETUDES EN FONCTION DU PROTOCOLE DE CHIMIO-RADIOTHERAPIE.....	118
FIGURE 69: COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER ILLUSTRANT LE TEMPS DE SURVIE POUR LES CHIENS DES DIFFERENTES ETUDES EN FONCTION DU PROTOCOLE DE CHIMIO-RADIOTHERAPIE (GRAPHIQUE PAR LOGICIEL R). [18], [113].....	120
FIGURE 70 : DIAGRAMMES DES MEDIANES DE SURVIES POUR LES CHIENS DES DIFFERENTES ETUDES EN FONCTION DU PROTOCOLE DE CHIMIO-RADIOTHERAPIE. [18], [113]	120
FIGURE 71 : REPARTITION DES GRADES DE MUCITES SELON LE PROTOCOLE DE CHIMIORADIOTHERAPIE CHEZ LES CHATS (GAUCHE) ET LES CHIENS (DROITE) [18], [72], [104]	123
FIGURE 72 : COMPLICATIONS TARDIVES SELON LE PROTOCOLE DE CHIMIORADIOTHERAPIE CHEZ LES CHATS (GAUCHE) ET LES CHIENS (DROITE).....	125
FIGURE 73 : COURBES DE SURVIE KAPLAN-MEIER ILLUSTRANT LE TEMPS DE SURVIE DES ANIMAUX DES ETUDES DE FIDEL ET AL EN FONCTION DUE LA RADIOTHERAPIE HYPERFRACTIONNEE ACCELEREE AVEC CHIMIOThERAPIE CONCOMITANTE (BLEU) OU NON (ROUGE) (P=0,03)	126
FIGURE 74 : REPARTITION EN % DES GRADES DE MUCITES RADIO-INDUITES LES CHATS DES DEUX ETUDES DE FIDEL ET AL SELON L'AJOUT DE CHIMIOThERAPIE (ORANGE) OU NON (BLEUE) A UNE RADIOTHERAPIE HYPERFRACTIONNEE ACCELEREE	126
FIGURE 75 : PROTOCOLE DE TRAITEMENT.....	141

INTRODUCTION

Les carcinomes épidermoïdes représentent 18 à 25 % des tumeurs buccales chez le chien et 69 % chez le chat. Bien que ces tumeurs aient un faible potentiel métastatique, elles se caractérisent par une agressivité locale marquée, entraînant rapidement des altérations fonctionnelles dans la cavité buccale. En raison de leur localisation difficile d'accès et de leur progression insidieuse, le diagnostic est souvent tardif, avec un envahissement déjà avancé, compliquant ainsi considérablement la prise en charge.[1]

Cette prise en charge repose généralement sur des interventions chirurgicales, de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie lorsque cela est possible. Cependant, leur accessibilité limitée rend une résection chirurgicale difficile, les protocoles de chimiothérapie ont une efficacité limitée pour le contrôle local, et les traitements de radiothérapie traditionnels sont souvent inefficaces en raison de la présence de cellules hypoxiques dans la tumeur. Ainsi, malgré les approches thérapeutiques multimodales, les récurrences sont rapides et fréquentes, et la durée de survie médiane reste courte.

L'une des principales raisons de ces échecs thérapeutiques est la résistance des cellules cancéreuses aux traitements de chimiothérapie et de radiothérapie.

Ces constatations soulignent l'importance des essais thérapeutiques pour optimiser les traitements et améliorer le pronostic des animaux atteints de carcinomes épidermoïdes buccaux.

Les progrès de la médecine vétérinaire ont considérablement prolongé la vie des animaux de compagnie, conférant ainsi à l'oncologie vétérinaire une importance croissante.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité thérapeutique de la chimiothérapie en tant qu'agent radio-sensibilisant pour les cellules hypoxiques dans le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux.

La première partie de cette thèse propose une analyse approfondie de la littérature existante, afin de dresser un état des lieux des connaissances actuelles sur les carcinomes épidermoïdes buccaux chez le chat et le chien. Cette section couvre l'épidémiologie, les méthodes diagnostiques et les options de radiothérapie pour la prise en charge de ces carcinomes dans ces deux espèces. Elle examine également le concept de radio-sensibilisation, en passant en revue les différentes molécules étudiées à cet effet, les protocoles expérimentaux mis en place et les résultats obtenus.

La seconde partie de notre étude consiste en une analyse rétrospective des cas de carcinome buccal chez le chien et le chat, traités par radiothérapie au centre d'oncologie EIFFELVET. Nous examinerons les résultats obtenus, en les comparant avec les données existantes dans la littérature, et entreprendrons une analyse critique de nos conclusions.

En conclusion, la dernière section de la thèse présente un modèle exploratoire visant à concevoir un protocole de chimio-radiothérapie pour le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux, en vue d'un futur essai clinique.

On distingue principalement deux types de carcinomes : les carcinomes basocellulaires et les carcinomes épidermoïdes.

Les carcinomes épidermoïdes sont des cancers qui se développent à partir des kératinocytes, les cellules principales de l'épiderme. La peau est recouverte d'un épiderme stratifié composé d'un épithélium pavimenteux kératinisé, jouant un rôle de barrière protectrice. La muqueuse buccale, qui se prolonge dans la muqueuse oropharyngée, assure la continuité entre le tissu cutané et la cavité buccale. Elle se divise en plusieurs types : la muqueuse masticatoire **kératinisée**, présente dans les gencives et le palais dur, et la muqueuse de recouvrement **non kératinisée**, que l'on retrouve dans les zones labiales, palatines, vestibulaires, ainsi que sur le plancher de la bouche et les faces latérales de la langue. La muqueuse spécialisée comprend les muqueuses des lèvres et de la face dorsale de la langue.[2]

Les kératinocytes constituent la majorité des cellules épidermiques. Après leur multiplication dans la couche basale, ils migrent vers les couches supérieures en traversant la couche épineuse, où ils subissent un processus de différenciation conduisant à la kératinisation ou non de l'épithélium. L'épithélium de la muqueuse buccale ne possède ni couche granuleuse ni couche cornée. [3]

La figure 1 présente une coupe histologique de la muqueuse buccale orale ainsi que le schéma correspondant.

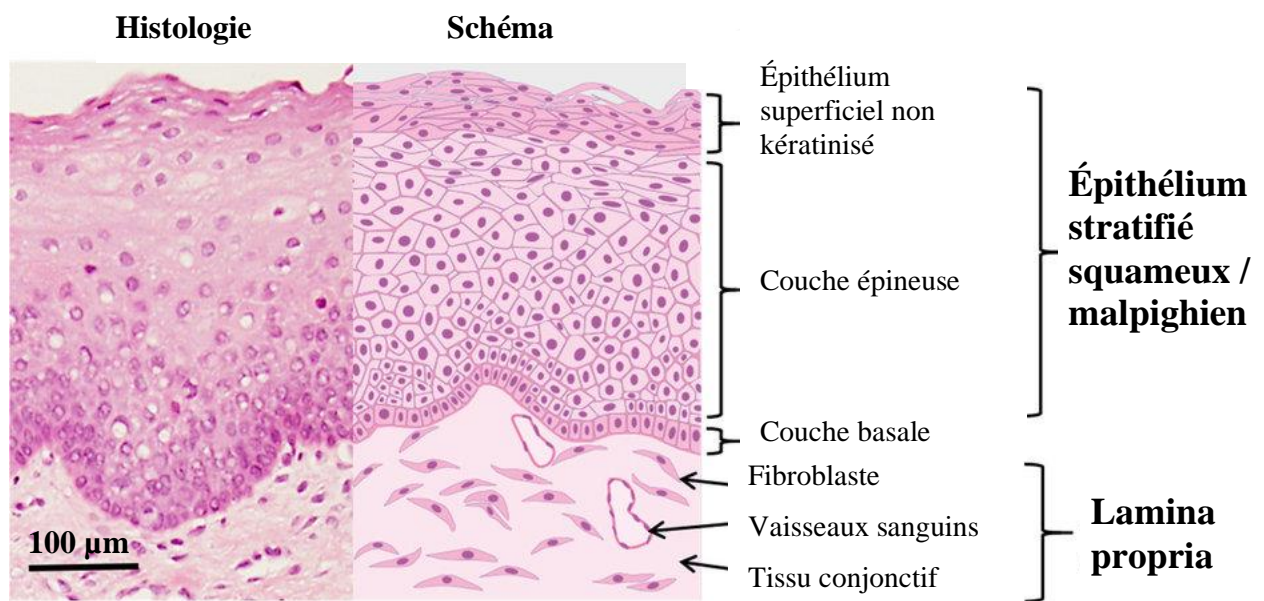


Figure 1 : Image histologique et schématique de la muqueuse buccale orale [4]

Autrefois appelé carcinome "spinocellulaire", le carcinome épidermoïde se forme à partir des cellules de la couche épineuse, également connue sous le nom de stratum spinosum. Il se distingue du carcinome basocellulaire, qui provient des cellules souches pluripotentes indifférenciées situées dans la couche basale de l'épiderme. Ce dernier n'est observé qu'au niveau cutané. Le carcinome basosquameux, quant à lui, présente des caractéristiques histopathologiques à la fois du carcinome basocellulaire et du carcinome épidermoïde. [5]

Les carcinomes épidermoïdes peuvent se développer à partir des épithéliums malpighiens ou para-malpighiens, aussi bien à la surface de la peau qu'à l'intérieur du corps. Ils peuvent affecter la sphère oto-rhino-laryngée, l'œsophage, le canal anal, le col de l'utérus, le vagin, ainsi que la vessie et les poumons. La différenciation atypique des cellules squameuses peut parfois conduire à des carcinomes métaplasiques présentant un type histologique différent de l'épithélium d'origine. [5], [6]
Enfin, on peut distinguer les carcinomes peu différenciés sans maturation cornée des carcinomes kératinisants matures. [2].

Les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale revêtent une importance particulière en raison de leur fréquence élevée et des défis thérapeutiques qu'ils posent.

PARTIE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I) Épidémiologie et pathologie des carcinomes épidermoïdes

Depuis les années 2000, l'augmentation de l'espérance de vie des animaux de compagnie a fait du cancer l'une des principales causes de décès chez les chiens et les chats. La meilleure accessibilité aux traitements thérapeutiques permet de répondre à la demande croissante des propriétaires. [7], [8].

A) Épidémiologie et facteurs de risque intrinsèques et extrinsèques

Les tumeurs de la cavité buccale sont fréquentes chez les chiens et les chats, mais leur diagnostic est souvent tardif en raison de leur évolution discrète et de leur localisation difficile d'accès.

Elles représentent 6% des cancers chez les chiens et 3% chez les chats, se classant ainsi comme le deuxième cancer buccal le plus fréquent chez le chien, et le plus fréquent chez le chat.

Les carcinomes épidermoïdes, objets d'étude de cette recherche, représentent 18 à 25% des tumeurs buccales chez le chien et 69% chez le chat. [1]

1) Âge et race

L'âge médian des chiens diagnostiqués avec des carcinomes épidermoïdes est de 8,4 ans, tandis que pour les chats, il est de 12,8 ans.

Les chiens de grande race, notamment les bergers allemands, semblent plus affectés par les tumeurs buccales. En revanche, aucune prédisposition raciale n'a été établie chez les chats. [1],[7]

2) Facteurs de risques

a. Agents carcinogènes et inflammation chronique

L'ingestion de substances cancérigènes est l'une des hypothèses pouvant expliquer le développement des carcinomes épidermoïdes dans la cavité buccale.

De manière similaire, la présence d'un corps étranger dans la cavité buccale, engendrant une infection et une inflammation chronique, peut entraîner une altération de la muqueuse buccale en métaplasie squameuse, évoluant ultérieurement en carcinome épidermoïde. [9]

b. Papillomavirus

L'infection par le papillomavirus CPV-1 affecte la croissance et la différenciation cellulaires, entraînant une accumulation de la protéine *p16* dans les cellules cancéreuses infectées. Cela favorise la prolifération des cellules épithéliales. Cliniquement, la papillomatose se manifeste par des excroissances hyperkératosiques en forme de chou-fleur, généralement bénignes et susceptibles de régresser spontanément. La présence de papillomavirus dans le tissu tumoral suggère une relation causale avec le développement du carcinome épidermoïde chez les chats. Cependant, le rôle exact de ce virus dans la pathogénèse reste incertain et fait l'objet de controverses.[10]

c. Virus de l'immunodéficience féline et leucose féline

Une incidence plus élevée de carcinome épidermoïde oral a été observée chez les chats infectés par le virus de l'immunodéficience féline (FIV) et/ou le virus de la leucémie féline (FeLV), bien qu'aucune corrélation pathogénique n'ait été démontrée. [11]

B) Pathogénie et comportement biologique

1) Étude clinique et fonctionnelle

a. Examen clinique et signe d'appel

Pour détecter une masse buccale, il est essentiel de réaliser un examen clinique rigoureux lors de la visite chez le vétérinaire, en complément d'une anamnèse approfondie. Une exploration minutieuse de la cavité buccale est indispensable. Cette exploration est parfois effectuée sous sédation en raison des contraintes d'accessibilité et de visibilité de la zone.[7], [12]

L'examen clinique comprend une palpation et une observation minutieuse de toute la cavité buccale, avec une attention particulière aux gencives, aux amygdales, et à la face ventrale de la langue, surtout chez le chat. Il est également crucial d'inclure les ganglions lymphatiques locorégionaux (parotidiens, mandibulaires et rétro-pharyngiens) dans l'examen pour détecter toute adénomégalie, ce qui peut orienter vers une adénopathie réactionnelle ou métastatique.

Toute déformation, écoulement, douleur ou autre anomalie palpée ou observée doit attirer l'attention du clinicien et conduire à un examen plus approfondi.

Les tumeurs sont souvent asymptomatiques au début de leur évolution, ce qui justifie la nécessité d'un examen systématique pour ne pas manquer une lésion précancéreuse. Ces dernières peuvent être détectées avant l'apparition du carcinome, se manifestant sous forme de leucoplasies et d'érythroplasies, qui correspondent respectivement à des plaques blanchâtres et rougeâtres. Les érythroplasies présentent un risque plus élevé de développement en carcinomes épidermoïdes que les leucoplasies, en raison de leurs caractéristiques histologiques de dysplasie. [13]

Lorsque la tumeur provoque des manifestations cliniques locales, celles-ci peuvent se présenter de manière variée et sont liées à l'évolution de la masse. Elles entraînent notamment une déformation de la face et de la mâchoire, souvent accompagnée de troubles fonctionnels tels que la dysphagie et l'hypersalivation, ce qui incite les propriétaires à consulter. [12]

b. Diagnostic différentiel

La découverte d'une masse buccale ne doit pas automatiquement évoquer un cancer. Plusieurs masses bénignes, telles que les hyperplasies gingivales, les abcès ou les ulcères, peuvent présenter des caractéristiques similaires. L'épulis, une hyperplasie bénigne gingivale, se divise en trois types : fibromateux, ossifiant et acanthomateux, tous d'origine parodontale. L'épulis acanthomateux peut infiltrer localement l'os, tandis que les autres types restent non invasifs. [14], [15]

De même, les amygdalites et les hyperplasies lymphoïdes bénignes, souvent observées au niveau des amygdales, peuvent se manifester de manière similaire. Chaque situation nécessite une évaluation approfondie pour distinguer les différentes causes possibles et établir un diagnostic précis.

Le diagnostic définitif ne peut être établi qu'au moyen d'un examen histologique.

2) Localisation, aspect et comportement biologique

Les carcinomes épidermoïdes buccaux se divisent en deux catégories selon leur origine : amygdalienne ou non. Le site anatomique de la tumeur influence son comportement et son pronostic.

Chez le chat, les carcinomes épidermoïdes buccaux se manifestent principalement sur les gencives et la langue, notamment dans la région sublinguale et au niveau du frein. Bien que l'ensemble de la muqueuse buccale puisse être affecté, d'autres localisations telles que les amygdales, le palais, les lèvres, le pharynx et les joues sont moins fréquentes chez cette espèce.

La fréquence élevée du carcinome épidermoïde en position sublinguale pourrait s'expliquer par un contact prolongé avec des agents carcinogènes. En effet, le ralentissement du flux salivaire et le passage plus lent du bol alimentaire à ces sites anatomiques entraînent un contact prolongé avec les agents carcinogènes ingérés, favorisant ainsi le développement tumoral à ces endroits. Les carcinomes épidermoïdes linguaux sont majoritairement bilatéraux et se développent préférentiellement sur toute l'épaisseur de la langue en raison du drainage lymphatique important. [7], [12] [16]

Les *figures 2 et 3* présentent deux images de carcinomes buccaux chez le chat, avec la tumeur délimitée de manière approximative par un cercle noir.



Figure 2 : Carcinome épidermoïde sublingual chez une chatte de 13 ans [17]

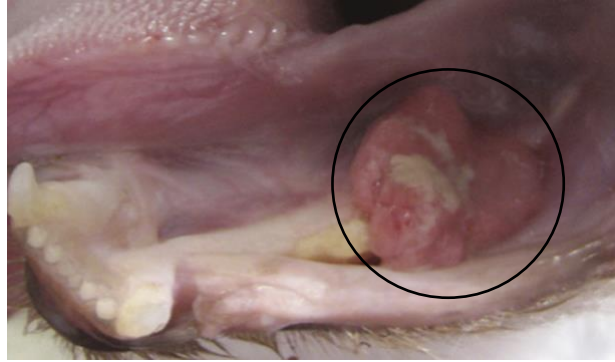


Figure 3 : Carcinome épidermoïde mandibulaire chez une chatte de 13 ans [18]

Chez le chien, les carcinomes épidermoïdes se manifestent principalement dans la région oropharyngée, en particulier au niveau des amygdales et des gencives. Plus rarement, on les trouve sur les lèvres, la langue, le palais et le pharynx.

Il a également été observé que les carcinomes se développent plus fréquemment au niveau de la mandibule qu'au niveau du maxillaire, avec une prédominance rostrale. Cette localisation facilite leur détection et leur résection. De plus, ces carcinomes présentent une capacité métastatique moindre par rapport à ceux situés plus caudalement, probablement en raison d'un drainage lymphatique plus étendu. [7], [12], [16]

Les figures 4 et 5 présentent deux images de carcinomes buccaux chez le chien, avec la tumeur délimitée de manière approximative par un cercle blanc.

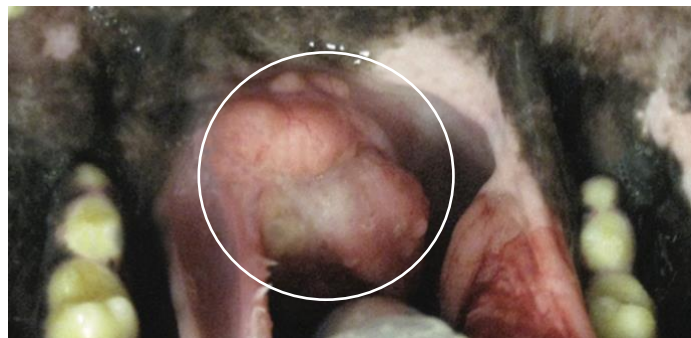


Figure 4 : Carcinome épidermoïde amygdalien chez un chien croisé de 8 ans [18]

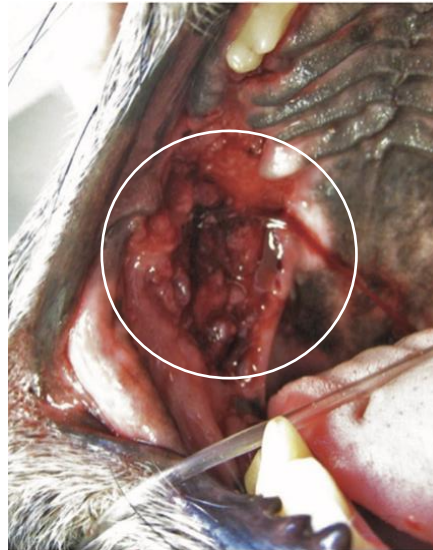


Figure 5 : Carcinome épidermoïde maxillaire chez une chienne croisée de 13 ans [18]

Le carcinome épidermoïde amygdalien est plus difficile à détecter, apparaissant initialement comme une petite lésion granuleuse à la surface de l'amygdale avant de s'étendre à l'ensemble de la fosse amygdalienne. Il peut parfois se manifester sous la forme d'une masse rose ou grise, ferme et friable, pouvant présenter des ulcérations et des saignements, et prenant parfois une apparence en chou-fleur. En général, les carcinomes épidermoïdes amygdaliens mesurent moins de 4 cm et ont tendance à s'étendre vers le pharynx caudal, le palais, la racine de la langue, ainsi que les os mandibulaire et/ou maxillaire. Les carcinomes épidermoïdes non amygdaliens se caractérisent par une agressivité locale marquée, souvent accompagnée d'une invasion osseuse, les distinguant ainsi des carcinomes épidermoïdes amygdaliens. En phase précoce, le carcinome épidermoïde non amygdalien se manifeste par une masse nodulaire gingivale rose ou blanchâtre, évoluant vers des masses plus imposantes et charnues avec une tendance à une ulcération rapide, particulièrement chez le chat. Ces ulcérations sont souvent associées à des infections bactériennes. [7] [4] [12] [16]

3) Diagnostic

Après avoir recueilli les données épidémiologiques et cliniques de l'animal, des examens complémentaires peuvent être réalisés pour déterminer la nature et le stade de la tumeur, afin d'établir un diagnostic définitif.

a. Nature tumorale

Le cancer résulte d'une prolifération cellulaire incontrôlée, résultant de la défaillance des mécanismes de régulation de l'organisme.

La carcinogenèse, processus de développement d'un cancer, se déroule en trois étapes clés : l'initiation, la promotion et la progression.

L'initiation par un agent carcinogène provoque une lésion irréversible de l'ADN. La promotion résulte d'une exposition prolongée à un agent qui stabilise cette lésion, favorisant ainsi la multiplication des cellules pré-tumorales. La progression se manifeste par l'acquisition de capacités prolifératives, la perte de différenciation, ainsi que le développement de capacités invasives et de dissémination à distance. [19]

Le développement des cancers à partir des épithéliums implique plusieurs étapes histologiques, comme illustré dans la *figure 6*.

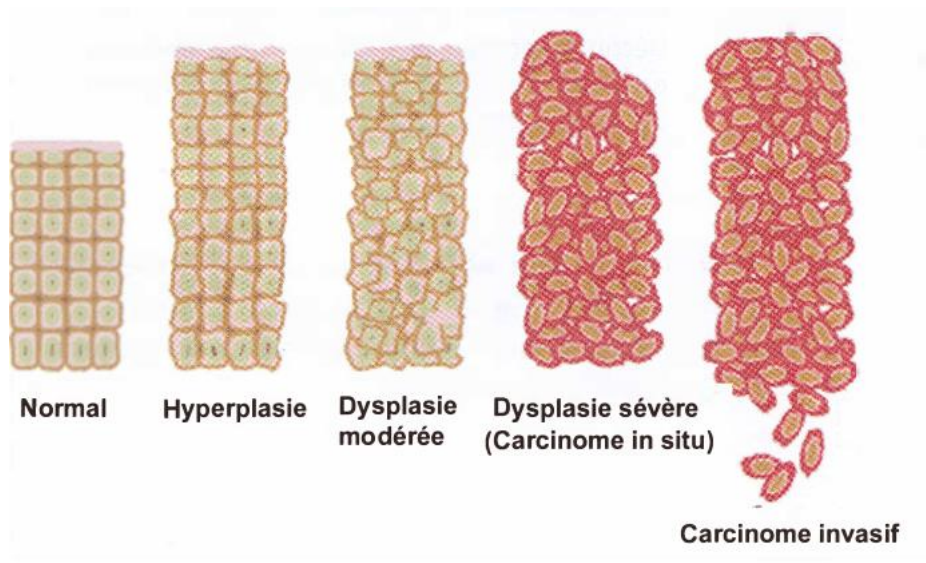


Figure 6 : Étapes histologiques de la carcinogenèse [19]

La dysplasie, ou néoplasie intra-épithéliale, se caractérise par des anomalies de prolifération et de différenciation, ainsi que par des altérations cytologiques et tissulaires, souvent induites par des états inflammatoires chroniques. Classée selon sa sévérité, la dysplasie de haut grade équivaut à un carcinome in situ, ne franchissant pas la membrane basale de l'épithélium. Cependant, elle peut évoluer en carcinome invasif en traversant cette membrane et en envahissant le tissu conjonctif sous-jacent, comme illustré à la *figure 7*.

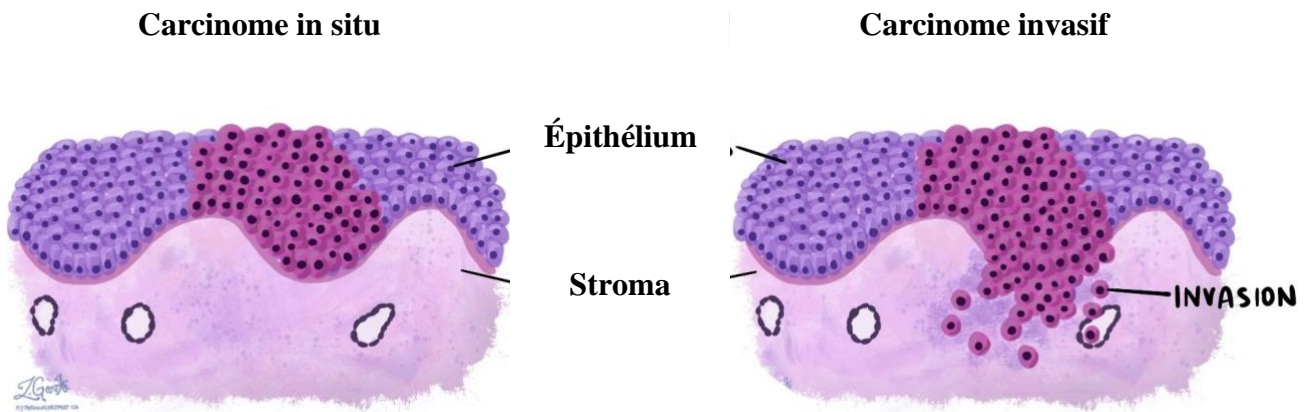


Figure 7 : Du carcinome in situ au carcinome invasif [20]

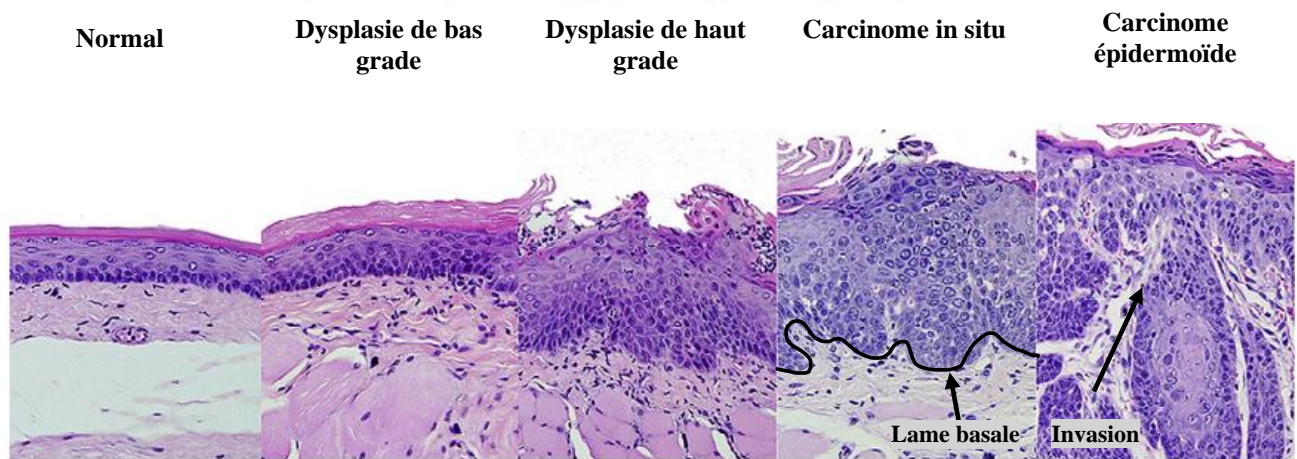


Figure 8 : *Évolution histologique de l'épithélium normal au carcinome chez le hamster. [21]*

Le carcinome épidermoïde se développe dans l'épithélium malpighien, un tissu multicouche de type pavimenteux. La couche germinative, située au niveau de la lame basale, est constituée de cellules cubiques en division cellulaire qui migrent vers les couches supérieures, aboutissant finalement à la formation de la couche pavimenteuse superficielle. En raison de la dégénérescence centrale des îlots épithéliaux, les carcinomes épidermoïdes présentent souvent une morphologie microscopique légèrement glandulaire, ce qui peut prêter à confusion avec des adénocarcinomes.[16]

Il est possible de réaliser des ponctions à l'aiguille fine de la masse, bien que cela puisse causer des lésions orales sans nécessairement fournir un diagnostic définitif. En revanche, l'utilisation de cytologies peut être pertinente pour contribuer à l'établissement du stade clinique de la tumeur lors de la ponction des ganglions lymphatiques loco-régionaux. [18]

Le diagnostic définitif repose exclusivement sur l'histopathologie. Les prélèvements sont réalisés sous anesthésie par biopsie incisionnelle. Pour éviter la dissémination des cellules tumorales, les échantillons doivent être prélevés à l'intérieur de la cavité buccale, et non à travers la peau. Dans certains cas, une biopsie sous endoscopie peut être nécessaire pour une meilleure visualisation, notamment au niveau des amygdales. [22]

Dans une étude portant sur deux chiens traités pour un carcinome buccal non amygdalien, la découverte fortuite de carcinomes épidermoïdes buccaux amygdaliens lors des biopsies de contrôle des amygdales souligne l'importance de réaliser des biopsies amygdaliennes, même en l'absence de signes cliniques évocateurs.[22]

L'histologie permet d'identifier la nature de la tumeur, son degré de différenciation et son caractère invasif.

L'aspect histologique du carcinome épidermoïde est similaire, quelle que soit sa localisation. Les cellules néoplasiques, indépendamment de leur degré de différenciation, infiltrent le derme en formant des îlots, des cordons et des trabécules de cellules épithéliales invasives, généralement associées à l'épiderme sus-jacent où la membrane basale est rompue. La *figure 9* montre une coupe histologique d'un carcinome épidermoïde oral canin, mettant en évidence les trabécules d'épithélium squameux différencié et les amas centraux de neutrophiles indiqués par des flèches noires.

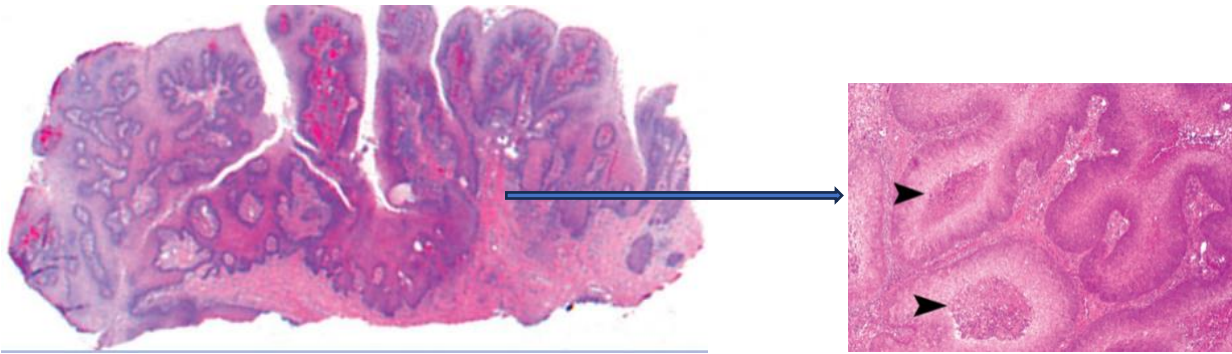


Figure 9: *Coupe histologique d'un carcinome épidermoïde oral canin, coloration Hémalum G x40 [23]*

La morphologie cellulaire varie en fonction du degré de différenciation des cellules néoplasiques. Les carcinomes peu différenciés se caractérisent par des cellules rondes avec un rapport nucléocytoplasmique élevé, tandis que les carcinomes bien différenciés présentent de grandes cellules avec de nombreuses vacuoles translucides dans le cytoplasme, indiquées par des flèches blanches sur la *figure 10*. Des cellules binucléées peuvent également être observées, indiquées par une flèche rouge.

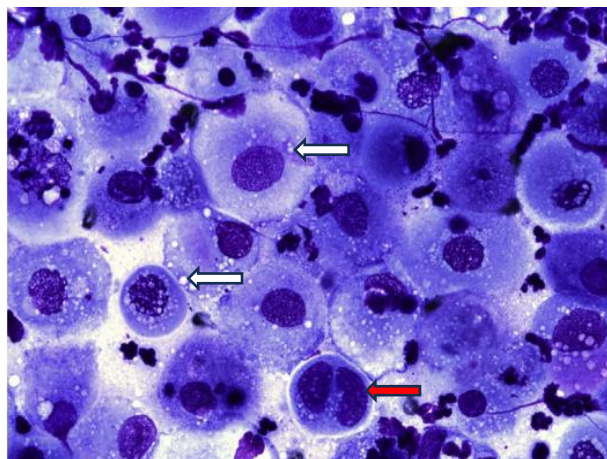


Figure 10: *Carcinome épidermoïde canin bien différencié, coloration MGG Gx60 [24]*

Plusieurs sous-types histologiques de tumeurs ont été observés, le carcinome épidermoïde buccal étant le plus fréquent. Les types papillaire, basaloïde, adénosquameux et sarcomatoïde sont également présents, mais restent moins courants.

Il existe trois niveaux de différenciation au sein de ces sous-types : bien, modérément et peu différencié.

Les tumeurs peu différenciées montrent uniquement une kératinisation des cellules individuelles. Les tumeurs modérément différenciées présentent des globes cornés immatures, comme illustré à la *figure 11*. Les tumeurs bien différenciées, quant à elles, présentent des perles de kératine formées à l'intérieur de la tumeur. Ces perles sont constituées de lamelles concentriques de kératine produites par les cellules néoplasiques invasives, un exemple est signalé par la flèche blanche dans la *figure 12*. [25]

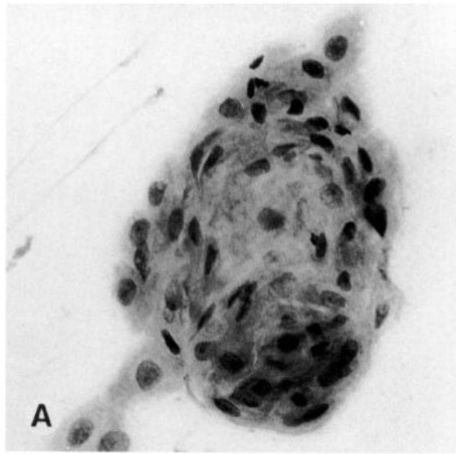


Figure 11 : Carcinome épidermoïde canin modérément différencié, Coloration de Wright, Gx60 [26]

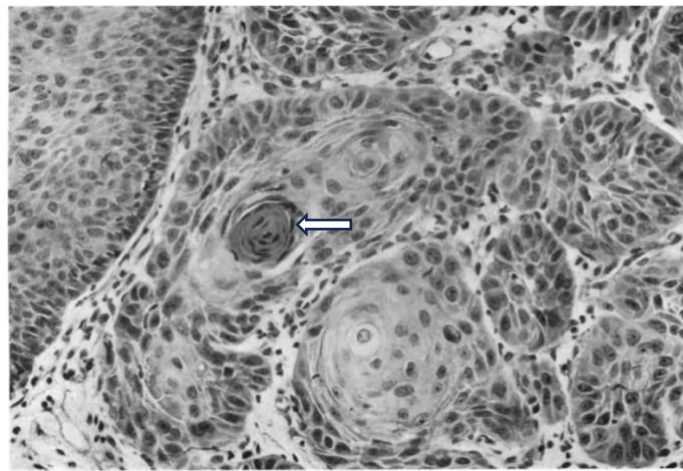


Figure 12; Carcinome épidermoïde canin bien différencié, Coloration de Wright, Gx40 [27]

La classification pronostique de *Borders* divise les carcinomes épidermoïdes en quatre grades selon le pourcentage de cellules kératinisées : le grade 1 se distingue par un pourcentage de cellules différenciées supérieur à 75 %, le grade 2 par plus de 50 %, le grade 3 par plus de 25 % et le grade 4 par moins de 25 % de cellules différenciées. Les carcinomes modérément différenciés englobent les grades 2 et 3. [28] Les carcinomes épidermoïdes histologiquement bien différenciés sont plus fréquemment observés sur la langue ainsi que sur les muqueuses labiales et buccales, représentant près de la moitié des carcinomes épidermoïdes.[29]

Un pronostic plus favorable est généralement associé aux carcinomes plus différenciés, caractérisés par une agressivité locale réduite. [16]

4) Bilan d'extension et stade clinique

Le bilan d'extension tumorale est une étape cruciale du diagnostic. Il permet d'évaluer l'ampleur de l'envahissement local et de la dissémination à distance, ainsi que d'établir un stade clinique, indispensable pour le pronostic.

a. Extension locale

Des examens d'imagerie complémentaires permettent d'évaluer l'extension locale de la tumeur. La radiographie de la région crâniale, en raison de son faible coût et de son accessibilité, est souvent utilisée en premier lieu. Toutefois, en raison de la superposition des structures, plusieurs clichés avec des incidences opposées sont nécessaires. Cet examen permet de détecter les remaniements osseux tels que l'ostéolyse, les réactions périostées et les calcifications associées.

La tomодensitométrie présente une sensibilité beaucoup plus élevée et élimine les problèmes de superposition des images en fournissant une visualisation en trois dimensions. Grâce à des coupes de faible épaisseur, avec ou sans injection de produit de contraste, elle permet une visualisation précise de la tumeur, de ses limites et de son extension éventuelle. Elle offre également la possibilité de contrôler la réponse tumorale à la radiothérapie.

La combinaison de la tomодensitométrie et de l'imagerie par résonance magnétique permet de visualiser respectivement les structures osseuses et les tissus mous. Bien que ces méthodes d'imagerie soient moins accessibles et plus onéreuses, elles peuvent être utilisées en conjonction avec la radiothérapie pour assurer une prise en charge optimale. [7] [30], [31], [32]

L'évaluation de l'extension régionale implique l'examen des ganglions lymphatiques loco-régionaux, tels que les ganglions parotidiens, mandibulaires et rétro-pharyngiens.

Seul le ganglion lymphatique mandibulaire doit être palpable à l'examen clinique, ce qui le distingue des autres adénomégalies cervicales.

La palpation n'ayant pas une sensibilité diagnostique suffisante, une évaluation cytologique et histologique est nécessaire pour confirmer ou infirmer l'infiltration tumorale.

La cytoponction des ganglions lymphatiques, bien que moins sensible, offre l'avantage d'être facilement réalisable sans anesthésie, contrairement à l'histologie qui demeure une procédure plus invasive.

Plusieurs examens d'imagerie médicale, tels que l'échographie, l'IRM et le scanner, permettent de visualiser les ganglions lymphatiques et d'évaluer leur taille, leur symétrie et leur homogénéité. Plus particulièrement, la lymphangiographie indirecte par tomодensitométrie permet d'identifier les nœuds lymphatiques sentinelles, qui sont les premiers à drainer la tumeur et donc les plus susceptibles d'être infiltrés par des métastases. Son objectif est de visualiser le drainage lymphatique après l'injection d'un agent de contraste dans les vaisseaux lymphatiques périphériques.

Le processus débute par une acquisition d'images sans produit de contraste, suivie de l'injection de ce dernier par voie intradermique, soit en périphérie de la tumeur, soit directement dans celle-ci. Ensuite, des acquisitions successives, espacées de quelques minutes, sont réalisées jusqu'à ce que le ganglion sentinelle soit clairement identifié.

La *figure 13* illustre une image de lymphangiographie de la tête d'un chien, montrant la trajectoire des voies lymphatiques par des flèches noires jusqu'aux deux ganglions lymphatiques sentinelles ipsilatéraux, représentés par des étoiles, dans le contexte d'une tumeur maxillaire. Cette cartographie lymphatique permet d'adapter les prélèvements cytologiques ou histologiques, facilitant ainsi l'évaluation de l'extension loco-régionale de la tumeur. [33],[34]

Chez le chien, le carcinome épidermoïde amygdalien métastase rapidement au niveau des nœuds rétropharyngiens ipsilatéraux, puis controlatéraux.

Chez le chat, les métastases sont rares et se développent tardivement. Cependant, elles surviennent plus fréquemment lors de carcinomes linguaux, avec une invasion des nœuds lymphatiques mandibulaires et rétropharyngiens. [9],[33], [34]

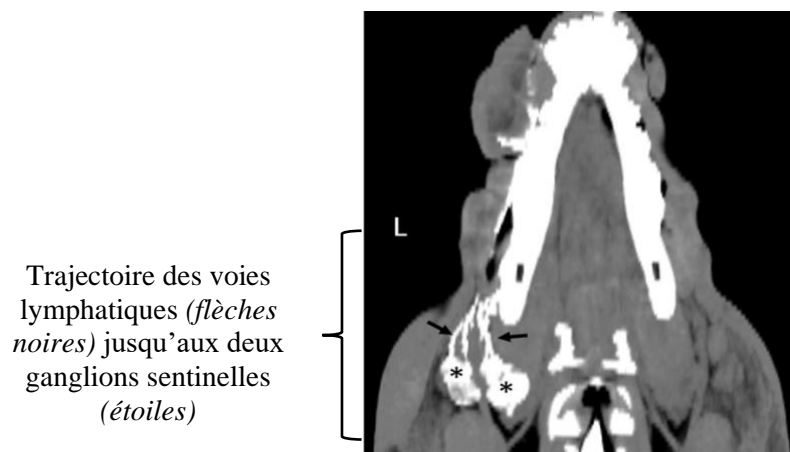


Figure 13 : Lymphangiographie de la tête d'un chien atteint d'une tumeur maxillaire.[33]

b. Extension à distance

Le bilan d'extension à distance vise à déterminer si la tumeur s'est disséminée via des cellules embolisées, appelées métastases, vers les ganglions ou d'autres organes par voie sanguine ou lymphatique. La détection de ces métastases influence le pronostic et, par conséquent, le choix du traitement. Ainsi, il est impératif de rechercher des métastases pulmonaires avant de commencer toute planification thérapeutique.

La radiographie pulmonaire, souvent utilisée en première intention en raison de son faible coût et de sa disponibilité, permet d'identifier les métastases de plus de 7 mm de diamètre. Celles-ci apparaissent sous forme de lésions nodulaires en "lâcher de ballons". Trois incidences sont nécessaires pour éviter les superpositions. Bien que la radiographie soit un examen spécifique, sa sensibilité est limitée.

Le scanner, en revanche, permet de détecter des métastases de plus de 1 mm de diamètre ainsi que toute ostéolyse sous-jacente. Cependant, son utilisation est limitée en raison de son coût et de sa disponibilité.

L'analyse biochimique et hématologique, faisant partie intégrante de l'examen clinique, permet de détecter toute anomalie attribuable à la tumeur, notamment les syndromes paranéoplasiques. Ces analyses sont essentielles, d'une part, pour l'élaboration du protocole de traitement et, d'autre part pour l'établissement du protocole anesthésique. [7],[16]

c. Classification TNM et stade clinique

Les résultats du bilan d'extension locale, régionale et à distance permettent d'attribuer un stade clinique à la tumeur buccale en utilisant la classification TNM, proposée par l'OMS pour les carnivores domestiques, représentée dans le tableau I. [35]

Le système de classification TNM reflète l'étendue de la croissance tumorale dans l'ensemble du corps et repose sur l'évaluation de la taille de la tumeur primaire (T), de l'implication des ganglions lymphatiques locorégionaux (N) et des métastases à distance (M).

Les stades I et II se caractérisent par l'absence de dissémination du cancer, tant localement qu'à distance. La différenciation entre ces deux stades repose uniquement sur la taille de la tumeur primitive, notamment lorsque celle-ci dépasse 2 centimètres.

Le stade III est subdivisé en deux catégories : d'une part, une infiltration tumorale peut être présente dans un ou plusieurs nœuds lymphatiques ipsilatéraux, indépendamment de la taille de la tumeur primitive ; d'autre part, la tumeur primitive peut mesurer entre 2 et 4 centimètres de diamètre, sans preuve de dissémination locorégionale ou à distance.

Le stade IV est défini par une adénomégalie bilatérale des nœuds lymphatiques ou leur infiltration controlatérale, ainsi que par la présence de métastases à distance.

Pour améliorer la précision de cette classification, d'autres critères histologiques tels que l'invasion péri-nerveuse et l'invasion lympho-vasculaire sont souvent étudiés dans les carcinomes épidermoïdes buccaux humains.

Cette classification est importante pour la planification du traitement en lien avec le pronostic.

[28], [36], [37], [38]

Il convient de noter que cette classification a été initialement élaborée pour les cancers chez l'homme avant d'être adaptée aux carnivores domestiques, sans qu'un lien réel avec le pronostic n'ait été validé.

Les récentes éditions de la "Classification des Tumeurs de la Tête et du Cou" de l'OMS, parues en 2017 et 2022, ont proposé une classification en trois grades de différenciation pour les tumeurs buccales chez l'homme, basée sur le degré de pléomorphisme cellulaire et l'activité mitotique.

L'une des principales évolutions de cette nouvelle classification réside dans la reconnaissance de l'oropharynx en tant que site distinct. L'oropharynx, étant la partie médiane du pharynx située à l'arrière de la cavité buccale, s'étend du voile du palais jusqu'à l'os hyoïde. Cette localisation anatomique très spécifique comprend le tiers postérieur de la langue, les amygdales linguales et palatines, la vallécule épiglottique et le voile du palais. L'oropharynx est délimité en rouge sur les figures 14 et 15.

[28], [39], [40]

En oncologie vétérinaire, le caractère prédictif sur le pronostic n'a pas encore été démontré. Ainsi, le système en trois grades proposé par l'OMS demeure le plus largement utilisé.

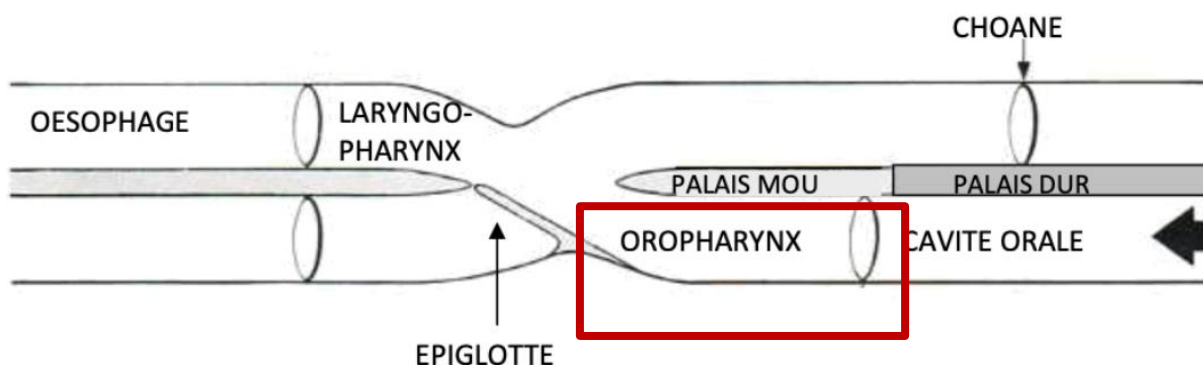


Figure 14 : Schéma simplifié du pharynx [41]

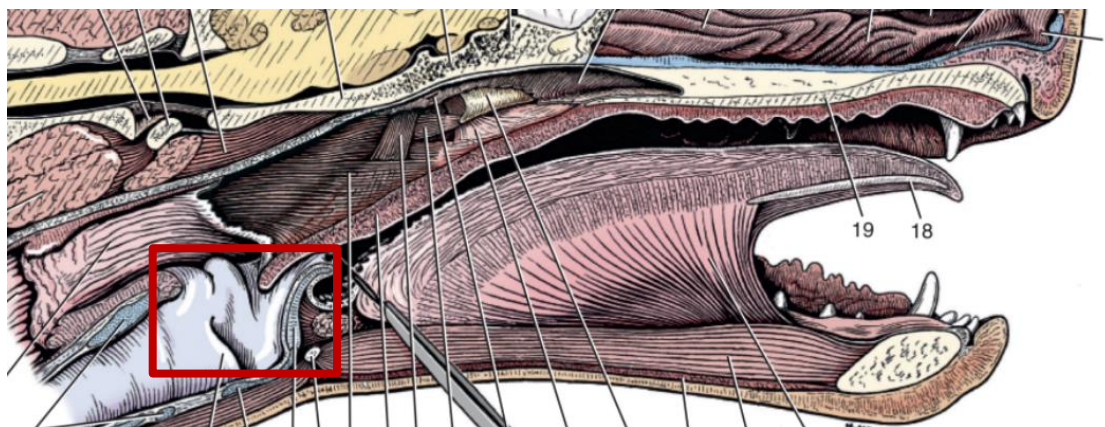


Figure 15: *Coupe sagittale d'une tête de chien [41]*

T = Tumeur primitive	N = Nœuds lymphatiques régionaux	M = Métastases à distance
T0 : tumeur non visible	N0 : pas d'envahissement	M0 : absence
T1 : diamètre < 2 cm <i>T1a = pas d'invasion osseuse</i> <i>T1b = invasion osseuse</i>	N1 : nœud lymphatique ipsilatéral hypertrophié et mobile <i>N1a = non infiltré</i> <i>N1b = infiltré</i>	M0 : absence
T2 : 2 < diamètre < 4 cm <i>T2a = pas d'invasion osseuse</i> <i>T2b = invasion osseuse</i>	N2 : nœuds lymphatiques bilatéralement hypertrophiés et mobiles <i>N2a = non infiltré</i> <i>N2b = infiltré</i>	M1 : présence
T3 : diamètre > 4 cm <i>T3a = pas d'invasion osseuse</i> <i>T3b = invasion osseuse</i>	N3 : nœuds lymphatiques bilatéralement hypertrophiés et fixes <i>N3a = non infiltré</i> <i>N3b = infiltré</i>	M1 : présence

Stade I	T1	N0, N1a ou N2a	M0
Stade II	T2	N0, N1a ou N2a	M0
Stade III	T3 Tous T	N0, N1a ou N2a N1b	M0
Stade IV	Tous T Tous T	N2b ou tous N3 Tous N	M0 M1

Tableau I: *Classification TNM proposée par l'OMS et stades clinique associé adapté aux carnivores domestiques [35]*

5) Pronostic et critères de choix de la prise en charge

Les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale représentent un défi majeur en raison de leur évolution rapide, de leur résistance aux traitements et de leurs récurrences fréquentes. Actuellement, il existe peu de traitements efficaces permettant d'obtenir des résultats satisfaisants, ce qui rend le pronostic très défavorable à court terme. Selon les données de la littérature, le traitement symptomatique des carcinomes épidermoïdes buccaux chez les chats et les chiens, se limitant à l'usage d'anti-inflammatoires et d'antibiotiques, entraîne une médiane de survie de seulement 44 jours pour les chats et 55 jours pour les chiens. Il est donc impératif de rechercher de nouvelles approches thérapeutiques afin d'améliorer la prise en charge de ces tumeurs. [42], [43]

Certaines études suggèrent que chez le chien et le chat, l'emplacement de la tumeur peut être un facteur pronostique significatif. Les tumeurs rostrales bénéficient de pronostics plus favorables en raison de leur visibilité et de leur accessibilité pour une éventuelle exérèse. À l'inverse, les tumeurs localisées dans la cavité buccale caudale présentent un risque plus élevé de métastases, en raison de la densité plus élevée des canaux lymphatiques et vasculaires dans cette région.

Il est également suspecté que le sous-type peu différencié présente un phénotype progressif similaire à celui du carcinome épidermoïde infiltrant observé dans la région de la tête et du cou chez l'humain, où le pronostic est influencé par le stade clinique : à mesure que le stade clinique progresse, le pronostic devient plus défavorable. [42], [43], [44], [45]

Cependant, d'autres recherches n'indiquent pas de corrélation significative entre les stades cliniques, les localisations tumorales et les durées de survie chez les chiens et les chats atteints. [35], [36], [46]

La sélection des modalités thérapeutiques repose d'abord sur les caractéristiques de la tumeur, ce qui permet d'évaluer la pertinence des options de traitement disponibles. Ensuite, l'état de santé de l'animal, y compris sa capacité à supporter le traitement, guide la décision thérapeutique.

La radiothérapie nécessitant plusieurs interventions anesthésiques, un bilan préanesthésique complet est essentiel. De plus, étant donné le faible indice thérapeutique des agents chimiothérapeutiques, une attention particulière est requise lors de leur administration pour anticiper les toxicités associées.

Par exemple, avant d'initier un traitement à la doxorubicine, des échocardiographies doivent être réalisées chez les chiens et des bilans rénaux chez les chats. [51]

De même, la chimiothérapie provoque une toxicité hématologique, rendant nécessaire une analyse de la numération-formule avant chaque administration. La neutropénie, l'effet secondaire le plus courant, constitue la principale toxicité dose-limitante pour la plupart des médicaments. Les manifestations gastro-intestinales sont également fréquentes, avec une dysorexie particulièrement marquée chez les chats. [47], [48]

Enfin, il est indispensable de prendre en considération le propriétaire en évaluant sa motivation sur les plans organisationnel, financier et émotionnel. En fonction du pronostic et de la motivation des propriétaires, l'approche thérapeutique sera orientée soit vers une visée curative, soit vers une visée palliative. [7]

Le traitement qualifié de curatif ou définitif propose une approche thérapeutique orientée vers la guérison, visant un contrôle à long terme de la tumeur, tant localement qu'à distance. En revanche, le traitement palliatif, destiné aux animaux présentant une maladie avancée et un pronostic réservé, vise à améliorer leur qualité de vie sans objectif de guérison. [7]

Chez le chat, le pronostic du carcinome épidermoïde buccal est particulièrement défavorable en raison de son caractère invasif, entraînant fréquemment des troubles alimentaires, surtout lorsque la tumeur se situe au niveau du frein de la langue. L'exérèse de ces tumeurs est délabrante et souvent associée à de graves complications post-opératoires, notamment la dysphagie nécessitant la pose de sondes d'alimentation, observée chez plus de 72 % des chats opérés. Par conséquent, l'exérèse d'un carcinome buccal avec des marges saines chez le chat est une procédure très invasive, présentant un risque significatif de complications et des taux élevés de récurrence. Le pronostic reste souvent réservé. Les études montrent que, suite à une exérèse, la survie médiane des chats opérés varie de 1 à 10 mois, avec 33 % des cas présentant des récurrences locales dans les 8 mois suivant l'intervention. Il est à noter que les chats traités par maxillectomie présentent des taux de récurrence locale plus faibles que ceux traités par mandibulectomie. [46], [49],[50], [51], [52]

Chez le chien, le traitement chirurgical montre de meilleurs résultats, avec un taux de récurrence locale à un an de 23 % et un taux de survie à un an allant jusqu'à 93,5 %. Une étude portant sur 19 jeunes chiens ayant subi une mandibulectomie ou une maxillectomie partielle a montré des résultats encourageants, avec une survie médiane de 1556 jours. Ces techniques chirurgicales ne seront pas abordées ici. [42], [53], [54],[55]

L'efficacité de la chimiothérapie en monothérapie, utilisant des agents tels que le cisplatine, la mitoxantrone, la doxorubicine ou le cyclophosphamide, s'est avérée très limitée chez le chien et le chat et est associée à une toxicité significative. La radiothérapie externe reste donc l'une des meilleures options thérapeutiques pour les carcinomes épidermoïdes buccaux. [56], [57], [58]

II) Prise en charge par radiothérapie exclusive

Nous ne traiterons pas des radiothérapies post-opératoires, mais nous nous concentrerons uniquement sur la radiothérapie exclusive, qui peut également être utilisée en tant que traitement néo-adjuvant en vue d'une reprise chirurgicale ultérieure.

A. Principes de la Radiothérapie

1. Propriétés physico-chimiques et biologiques

La radiothérapie est un traitement anticancéreux locorégional qui utilise des radiations ionisantes pour détruire les cellules tumorales, tout en épargnant les tissus sains environnants. L'ionisation se produit lorsqu'un photon interagit avec la matière biologique, arrachant des électrons et entraînant un transfert rapide d'énergie, marqué par l'absorption instantanée du rayonnement.

Le gray (Gy) est l'unité de mesure de la dose de radiations ionisantes, correspondant à un joule absorbé par un kilogramme de matière.

Les molécules, devenues instables après l'interaction avec les radiations, réagissent entre elles et avec d'autres molécules, produisant de nombreux radicaux libres. Ces radicaux libres modifient la structure de l'ADN des cellules exposées, dont la capacité de réparation varie selon le type de cellule. Les radiations affectent également les protéines, les glucides et les lipides, perturbant les fonctions enzymatiques et la perméabilité membranaire.

Ainsi, les radiations induisent des altérations atomiques et moléculaires directes lorsqu'elles traversent les cellules. Parallèlement, elles provoquent une action indirecte en générant des radicaux libres, un phénomène connu sous le nom d'effet Compton.

Les radiations altèrent la structure de l'ADN des cellules en induisant des liaisons inter et intra-brins, ainsi que des cassures simples et doubles brins. Un gray de radiation génère plus de 1000 lésions simples brins et environ 40 lésions doubles brins, entraînant une altération proportionnelle de l'ADN en fonction de la dose. Pendant la mitose, les cellules porteuses de lésions radio-induites perdent leur capacité à répliquer l'ADN. Ainsi, les radiations entravent la division des cellules, notamment les cellules à renouvellement rapide, les conduisant à la mort cellulaire.

Les cellules en phase de prolifération, telles que les cellules tumorales et les cellules souches épithéliales, sont particulièrement sensibles aux rayonnements. Elles présentent une réponse aiguë et précoce à chaque traitement de radiothérapie. En revanche, les tissus à renouvellement plus lent, comme les os et les cellules nerveuses, manifestent une réponse différée et tardive, proportionnelle à la dose totale administrée. Les effets secondaires peuvent se manifester de manière précoce ou retardée, en fonction de la dose par fraction et de la dose totale administrée.

Bien que les radiations ionisantes agissent de manière non spécifique, les cellules saines possèdent une meilleure capacité de réparation que les cellules tumorales.

Le fractionnement des doses permet de réduire les effets secondaires sur les tissus sains tout en empêchant les cellules cancéreuses de récupérer entre les séances de traitement.

L'efficacité du traitement repose donc sur une gestion appropriée de la relation entre le temps, la dose et le fractionnement. [59], [60], [61], [62]

Les réglementations en matière de radioprotection sont rigoureuses, incluant des directives à suivre concernant l'aménagement spécifique des locaux, l'approvisionnement et la manipulation des traceurs. [63]

2. Types de rayonnements

Les rayonnements ionisants se divisent en plusieurs catégories, incluant les rayonnements électromagnétiques photoniques, tels que les rayons X et les rayons gamma, et les rayonnements particuliers, composés de protons, d'électrons ou de neutrons.

Les photons gamma, avec une énergie de 1,25 MV, sont produits par la désintégration naturelle de sources radioactives comme le cobalt-60 ou l'iridium-192.

Autrefois largement utilisés en téléthérapie, cette technique est aujourd'hui moins courante.

Bien que ces rayonnements aient un effet limité sur les couches superficielles de la peau, réduisant ainsi le risque de radiodermite, ils présentent un risque d'irradiation des tissus environnants de la tumeur.

Les photons X de faible énergie sont générés artificiellement par un tube à rayons X, spécifiquement appelé ortho-voltage. Leur énergie varie de 50 à 250 kV, avec une intensité maximale à la surface de la peau. Cette technique, principalement utilisée en radiothérapie de contact pour traiter les tumeurs superficielles, doit éviter les structures osseuses afin de prévenir l'ostéo-radio-nécrose due à l'absorption préférentielle des rayons par l'os.

Les accélérateurs de particules produisent des électrons et des rayons X de haute énergie, souvent appelés méga-voltage, avec des niveaux d'énergie de 4 à 25 MeV pour les électrons et de 4 à 6 MV pour les photons. Les électrons sont produits par un canon à électrons, puis accélérés à travers des champs électrostatiques jusqu'à une cible en tungstène, où ils génèrent un faisceau de photons par le phénomène de rayonnement de freinage.

Les électrons sont utilisés pour traiter les tumeurs superficielles, tandis que les tumeurs profondes nécessitent des rayonnements à base de photons. Les photons pénètrent plus efficacement en profondeur, permettant une diminution rapide de la dose et préservant ainsi le tissu normal sous-jacent. Contrairement à l'ortho-voltage, l'absorption du rayonnement est peu influencée par la composition du tissu, assurant une répartition uniforme de la dose. Les photons préservent également la peau, car la dose s'accumule progressivement avant d'atteindre son maximum, réduisant ainsi la dose reçue par la peau par rapport à celle reçue par la tumeur sous-jacente.

Pour les tumeurs superficielles, l'utilisation de bolus, des matériaux imitant la peau, peut être envisagée. Cela permet une accumulation de la dose à travers le bolus avant d'atteindre la tumeur avec la dose souhaitée. Des dispositifs de protection, tels que des capteurs d'électrons et des écouvillons humidifiés, sont employés pour préserver les tissus environnants, en évitant les espaces d'air et en favorisant une répartition plus homogène de la dose. [7] [59], [60] [61]

La radiothérapie interne, moins utilisée, inclut la curiethérapie et la radiothérapie métabolique. La curiethérapie interstitielle consiste à placer un isotope radioactif à proximité ou à l'intérieur de la tumeur, technique également appelée plésiocuriethérapie. La radiothérapie métabolique utilise des sources radioactives ciblées ou des anticorps marqués par des émetteurs radioactifs, mais son utilisation est restreinte en raison des réglementations strictes qui l'encadrent.

Enfin, la protonthérapie, encore en phase de recherche en oncologie vétérinaire, est utilisée pour traiter des tumeurs de forme complexe, notamment celles situées dans des zones délicates impliquant des organes à risque comme les yeux. Elle présente l'avantage de ne pas générer de dose de sortie, ce qui réduit la dose totale administrée et diminue le risque de toxicité.[64]

La radiothérapie externe demeure largement privilégiée, avec des protocoles adaptés selon la nature, le type histologique et la profondeur de chaque tumeur. Elle est fréquemment associée à l'imagerie fonctionnelle.

3. Dosimétrie et imagerie

La radiothérapie nécessite une étape cruciale de dosimétrie en raison de ses effets indésirables sur les tissus sains. Cette étape est essentielle pour élaborer un protocole adapté à la tumeur, à l'animal et aux types de rayonnements utilisés.

Selon la terminologie standardisée établie par l' « International Committee on Radiation Units and Measurements » (ICRU), différents volumes peuvent être définis :

Le volume de la tumeur macroscopique, appelé volume tumoral (GTV), est élargi en y ajoutant les marges nécessaires pour former le volume cible (CTV), qui prend en compte le comportement et l'expansion de la tumeur.

Le volume planifié à irradier (PTV) correspond au volume cible augmenté des marges d'erreur propres au traitement. Il représente le volume soumis à l'irradiation pendant les séances de radiothérapie.

Une illustration schématique des différents volumes est présentée à la *figure 16*.

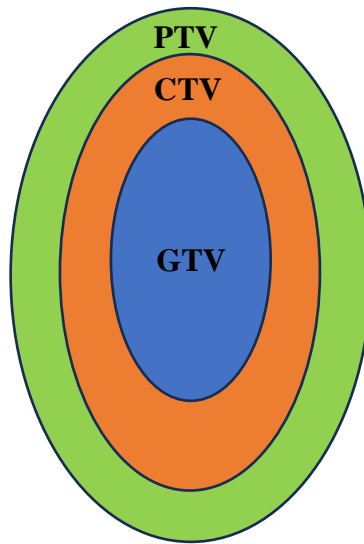


Figure 16: Représentation schématique des volumes définis lors du plan de traitement

L'imagerie embarquée, une technique innovante en radiothérapie humaine, vise à garantir la précision du traitement tout en réduisant les marges d'erreur. Intégrée à l'accélérateur de particules, cette technologie détecte les variations du volume cible, permettant ainsi de limiter l'exposition des tissus sains aux rayonnements.

La radiothérapie conformationnelle conventionnelle associe la radiothérapie à l'imagerie tomodensitométrique pour définir avec précision le volume cible et tumoral, et délivrer des doses de rayonnement adaptées à la forme spécifique de la tumeur. La dose totale est répartie entre plusieurs champs, chacun délivrant une quantité précise d'énergie. Cette approche permet d'irradier l'ensemble du volume tumoral tout en préservant les tissus sains environnants.

Le schéma de la *figure 17* illustre cette répartition de dose en radiothérapie conformationnelle conventionnelle. [65]

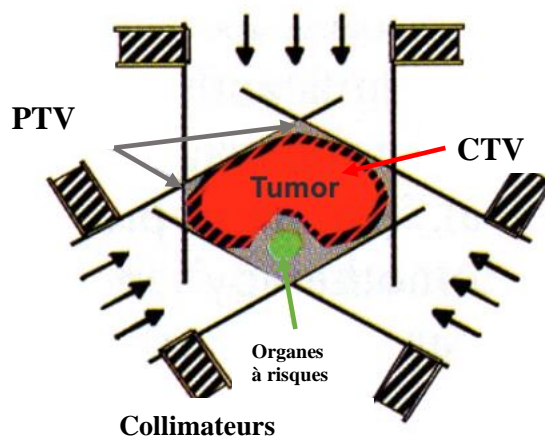


Figure 17 : Répartition de dose en radiothérapie conformationnelle conventionnelle [65]

L'orientation des champs en radiothérapie peut être opposée, parallèle ou en paire, garantissant ainsi une distribution optimale de la dose. Les faisceaux parallèles opposés, adaptés à une irradiation bilatérale, conviennent pour les tumeurs profondes, tandis que les tumeurs plus complexes nécessitent l'utilisation de faisceaux multiples.

Les isozones et les histogrammes volume-dose permettent d'évaluer l'irradiation des structures environnantes en fonction de la dose administrée et des champs utilisés.

La dosimétrie conformationnelle utilise des collimateurs à lames pour définir une zone d'irradiation précise, adaptée à la forme complexe de la tumeur en trois dimensions. L'augmentation du nombre de lames améliore la précision de la distribution de la dose. Avant l'introduction des collimateurs, des modulateurs de rayonnement, comme les filtres en coin en plomb, étaient placés près de la source pour ajuster le faisceau d'un côté du champ. [7], [66], [67]

La dosimétrie peut être calculée soit manuellement, soit à l'aide d'un logiciel de planification de traitement pour les configurations plus complexes. Lorsque les tumeurs sont situées près de structures à risque, la dosimétrie informatisée permet une focalisation précise du rayonnement sur le volume cible. Cette précision est particulièrement importante pour les carcinomes de la région buccale caudale.

Chaque séance de radiothérapie est soumise à un protocole précis et méthodique afin d'assurer une répétabilité et une efficacité optimales du traitement. Pour garantir une immobilisation rigoureuse, l'animal est anesthésié et positionné de manière identique avant chaque séance. Des dispositifs d'aide au positionnement, tels que des coussins sous vide ou à mémoire de forme, des masques faciaux en acrylique et des moules dentaires, sont utilisés.

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT) constitue une avancée importante par rapport à la radiothérapie conventionnelle, en offrant une précision de traitement nettement améliorée. Contrairement à la radiothérapie conventionnelle, l'IMRT utilise une approche de planification "inverse". Dans ce modèle, l'oncologue fixe les objectifs de dosage souhaités, et un logiciel spécialisé génère une série de plans et de faisceaux pour atteindre ces objectifs. Les lames se déplacent rapidement et indépendamment, ajustant la forme et l'intensité de chaque faisceau en fonction de la configuration de la tumeur.

Cette technique permet une répartition plus précise de la dose sur la tumeur tout en protégeant les organes à risque, comme schématisé sur *figure 19*.

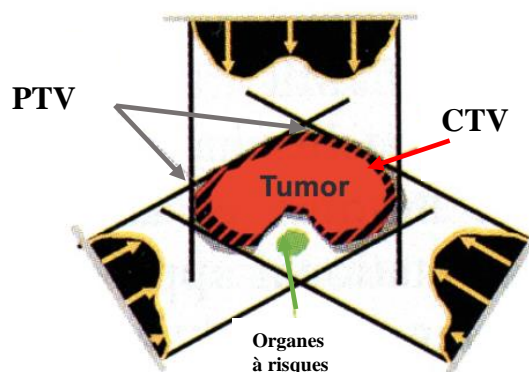


Figure 18 : Répartition de dose en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité[65]

Anecdotiquement, la radiothérapie stéréotaxique, une technique de traitement définitif en oncologie humaine, emploie des systèmes de radiochirurgie sophistiqués comme le CyberKnife. Ce dispositif, équipé d'un bras robotique et d'un système d'imagerie intégré, permet d'appliquer des gradients de doses très élevés sur de petits volumes cibles en un nombre limité de séances avec une grande précision. Bien que cette approche ne soit pas encore disponible en oncologie vétérinaire, elle est particulièrement efficace pour traiter les tumeurs non résecables chirurgicalement. [60] [68]

B. Fractionnement et objectif de traitement

Selon la nature de la tumeur, le pronostic, l'état de santé de l'animal et la motivation des propriétaires, le traitement peut être dirigé vers une approche curative ou palliative. Augmenter le nombre de fractions ou la dose totale de traitement peut entraîner une augmentation de la toxicité, tant à court terme qu'à long terme. Il est essentiel de trouver un équilibre optimal pour minimiser les effets néfastes sur les tissus sains tout en préservant l'efficacité thérapeutique.

Le traitement palliatif, destiné aux animaux en phase avancée de la maladie, vise principalement à améliorer la qualité de vie à court terme. Dans ce cadre, la radiothérapie hypo-fractionnée est souvent privilégiée. Cette méthode consiste en un nombre réduit de séances avec des doses plus élevées administrées sur de courtes périodes, sans objectif de contrôle tumoral à long terme.

À l'inverse, le traitement curatif, qui vise un contrôle durable de la tumeur, utilise des protocoles hyper-fractionnés. Ceux-ci impliquent l'administration d'une dose totale plus importante, répartie en plusieurs petites fractions à intervalles rapprochés. Cette approche permet de réduire la toxicité à long terme tout en permettant la réparation des tissus normaux entre les fractions.

Le fractionnement repose sur les quatre « R » de la radiothérapie : la réparation des dommages à l'ADN, la redistribution des cellules dans le cycle cellulaire, la réoxygénation des cellules tumorales, et la repopulation des cellules tant au niveau de la tumeur que des tissus normaux.

Un intervalle d'au moins six heures entre les séances est nécessaire pour permettre la réparation de l'ADN. La sensibilité des cellules dépend de leur position dans le cycle cellulaire, avec une moindre sensibilité des cellules en phase S par rapport à celles en mitose. [7], [28],[69]

Contrairement aux tissus sains, les tumeurs ont une vascularisation limitée et contiennent de nombreuses cellules hypoxiques résistantes aux radiations. Cependant, elles possèdent la capacité de se réoxygéner entre les séances de traitement, ce qui justifie l'utilisation du fractionnement pour cibler les cellules redevenues radio-sensibles.

Après environ quatre semaines de traitement, la tumeur subit des changements cellulaires qui lui confèrent une capacité de régénération similaire à celle des cellules souches de l'épithélium normal. Ce phénomène se traduit par une augmentation de la prolifération cellulaire et une diminution du taux de mortalité cellulaire au sein de la tumeur.

En outre, une augmentation de la dose peut avoir un impact significatif sur les tissus à renouvellement rapide, tels que l'épithélium et les muqueuses. Cela souligne l'importance de choisir des doses par fraction plus petites afin de minimiser les effets secondaires sur ces tissus. [12], [60], [28], [29], [66]

III) Étude bibliographique des protocoles de radiothérapie

A. Protocoles de radiothérapie exclusive

La radiothérapie externe, qu'il s'agisse de mégavoltage ou parfois d'orthovoltage, a été explorée dans diverses études sur le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux chez le chien et le chat, les premières recherches remontant à 1987.

Les tailles des cohortes sont très variables, allant de seulement 7 chats dans l'étude de *Bregazzi et al. (2001)* à 33 chiens dans l'étude d'*Evans et al. (1988)*.

Les doses totales administrées varient de 20 Gy à 49 Gy, avec des doses par fraction allant de 3 Gy à 20 Gy. Les durées de traitement s'étendent d'une seule semaine à plusieurs semaines selon les protocoles.

Dans les études documentant la réponse à la radiothérapie, l'évaluation était effectuée à la fin du traitement et lors des visites de suivi mensuelles, s'étendant sur une période de 2 à 6 mois selon les recherches.

Cette réponse était définie selon les critères RECIST (*Critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides*), qui classifient les réponses en quatre catégories : réponse complète, réponse partielle, maladie stable ou progression.

Le taux de réponse inclut les réponses complètes, marquées par la disparition totale de toutes les lésions initiales, ainsi que les réponses partielles, caractérisées par une réduction d'au moins 30 % dans la somme des plus grands diamètres de ces lésions. [70]

Les protocoles **hypo-fractionnés**, caractérisés par un nombre limité de fractions avec des doses plus élevées par fraction, ont été explorés dans plusieurs études :

Dans le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux chez le chat, les études de *Bregazzi et al. (2001)* et de *Sabhlock et al. (2014)* ont réparti la dose totale sur 3 semaines, avec des fractions hebdomadaires de 8 Gy. Les médianes de survie étaient respectivement de 60 jours et 113 jours. [71], [72]

Dans le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux chez le chien, l'étude de *Mosca et al. (2021)* a utilisé un protocole de radiothérapie administrant une fraction par semaine pendant 4 semaines, obtenant une réponse clinique globale de 77 %. Parmi les 13 chiens inclus dans l'étude, un seul a présenté une réponse complète, survivant 1095 jours après le début du traitement. De plus, 69 % des chiens ont eu une réponse partielle et 15 % ont maintenu une maladie stable. Malgré la progression de la maladie chez un chien, les autres ont bénéficié d'une amélioration clinique, avec une amélioration globale de la qualité de vie signalée par les propriétaires. [73]

Il est à noter que, bien que les protocoles soient similaires, les médianes de survie chez le chat sont beaucoup plus courtes que chez le chien.

Les protocoles **hyper-fractionnés** se caractérisent par un nombre plus élevé de séances, une réduction de la dose par fraction et une augmentation de la dose totale administrée. [12], [73]

Dans le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux chez le chat, tandis que l'étude de *McDonald et al. (2012)* a administré les 5 fractions de 4 Gy sur une semaine seulement, pour une dose totale de 20 Gy, l'étude de *Poirier et al. (2013)* a étendu ce protocole sur deux semaines, doublant ainsi la dose totale. Les résultats de ces études ont révélé des taux de réponse respectifs de 54,5 % et 70,6 %, avec une amélioration des signes cliniques observée chez tous les chats traités.

Dans l'étude de *Poirier et al. (2013)*, sur les 21 chats traités, les réponses de 17 d'entre eux ont pu être évaluées selon la classification RECIST. Parmi ces 17 chats, 41,2 % ont présenté une réponse complète, 29,4 % une réponse partielle, 23,5 % une maladie stable, et un cas a montré une progression de la maladie. [74], [75]

Dans le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux chez le chien, les études menées par *Evans et al. (1988)*, *Gillette et al. (1987)* et *Ladue-Miller et al. (1995)* ont toutes utilisé des protocoles de radiothérapie hyper-fractionnée, avec 3 fractions de 3 à 4,5 Gy par semaine pendant 3 à 4 semaines. Les études d'*Evans et al. (1988)* et de *Ladue-Miller et al. (1995)* ont toutes deux effectué une analyse de survie, identifiant plusieurs facteurs influençant significativement la durée de survie des chiens, notamment l'âge du patient.

Dans l'étude de *Ladue-Miller et al. (1995)*, la médiane de survie est de 1080 jours pour les chiens de moins de 9 ans, contre 315 jours pour les chiens plus âgés.

En revanche, l'étude d'*Evans et al. (1988)* rapporte une médiane de survie de 1740 jours pour les chiens de moins de 6 ans, comparativement à 180 jours pour les chiens plus âgés. [44], [76], [77]

L'hyper-fractionnement accéléré, en administrant deux fractions par jour, permet d'augmenter la dose totale tout en réduisant à la fois la dose par fraction et la durée totale du traitement.

En maintenant un intervalle d'au moins 6 heures entre les séances pour permettre la réparation des lésions dans les tissus sains, l'hyper-fractionnement accéléré réduit le temps dont disposent les cellules tumorales pour proliférer entre les séances. Cependant, bien qu'il puisse aider à prévenir les récurrences tumorales, ce protocole comporte des contraintes et des effets secondaires importants, notamment en raison de la nécessité d'administrer deux anesthésies le même jour.

Ce protocole a été appliqué à 9 chats dans l'étude de *Fidel et al. (2007)*, avec une administration de 2 fractions de 3,5 Gy par jour pendant 7 jours, pour une dose totale de 49 Gy. Les résultats ont révélé une médiane de survie de 86 jours. Parmi les sujets, 66,6 % ont présenté une résolution complète des signes cliniques en réponse au traitement, tandis que les autres ont montré une réponse partielle.

Toutefois, en raison du nombre limité de sujets, il est difficile de tirer des conclusions pertinentes. [78]

Enfin, l'étude menée par *Yoshikawa et al. (2016)* repose sur l'utilisation de la radiothérapie stéréotaxique, avec l'administration d'une seule fraction de 20 Gy. Les résultats ont montré un taux de réponse global de 38,5 %, comprenant 9,5 % de réponses complètes, 14,2 % de réponses partielles et 38 % de stabilité tumorale. Bien que cette méthode offre un contrôle local très efficace, elle n'est pas encore accessible en médecine vétérinaire.[79]

Bien que les carcinomes épidermoïdes buccaux montrent une certaine sensibilité à la radiothérapie, avec des réponses partielles voire complètes observées quelques semaines après le traitement, les récurrences apparaissent rapidement et la survie globale demeure faible.

Les études, les protocoles et les survies associés aux traitements par radiothérapie des carcinomes épidermoïdes buccaux chez les chats et les chiens sont résumés dans les *tableaux II et III*.

Étude	<i>Bregazzi et al., 2001 [71]</i>	<i>Sabhlock et al., 2014 [72]</i>	<i>McDonald et al., 2011 [74]</i>	<i>Poirier et al., 2013 [75]</i>	<i>Fidel et al., 2007 [78]</i>	<i>Yoshikawa et al., 2016 [79]</i>
Nombre de chats	7	22	11	21	9	21
Protocole	<u>Hypofractionné</u> Dose totale : 24 Gy 1 fractions par semaine pendant 3 semaines : 3 x 8Gy <i>Mégavoltage 6 MV</i>	<u>Hypofractionné</u> Dose totale : 24 Gy 1 fractions par semaine pendant 3 semaines 3 x 8 Gy <i>Mégavoltage 6 MeV</i>	<u>Hyperfractionné</u> Dose totale : 20 Gy 5 fractions en une semaine 5 x 4 Gy <i>Mégavoltage 6 MeV</i>	<u>Hyperfractionné</u> Dose totale : 42 Gy 5 fractions par semaines pendant 2 semaines : 10 x 4,2 Gy <i>Mégavoltage 9-16 MeV</i>	<u>Hyperfractionné accéléré</u> Dose totale : 49Gy 2 fractions par jour sur 9 jours (hors WE) 14 x 3,5 Gy <i>Mégavoltage 6 MeV</i>	<u>Stéréotaxique :</u> Dose totale : 20Gy 1 fraction seulement : 1 x 20Gy <i>Mégavoltage 6-10 MV</i>
Médiane de survie (jours)	60	113	90	174	86	106
Taux de réponse <i>RC : réponse complète</i> <i>RP : réponse partielle</i>	/	/	54,5%	70,6% <i>RC : 41,2%</i> <i>RP : 29,4%</i>	100% <i>RC : 66,6%</i> <i>RP : 33,3%</i>	38,5% <i>RC : 9,5%</i> <i>RP : 14,2%</i>

Tableau II : *Récapitulatif des études sur le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux par radiothérapie chez le chat*

Étude	<i>Mosca et al., 2021 [73]</i>	<i>S.M Evan et al., 1988 [44]</i>	<i>LaDue-Miller et al., 1996 [77]</i>	<i>Gillette et al., 1987 [76]</i>
Nombre de chiens	13	33	14	21
Protocole	<u>Hypofractionné</u> Dose totale : 32 Gy 1 fraction par semaine sur 4 semaines 4 x 8Gy <i>Mégavoltage 6 MV</i>	<u>Hyperfractionné</u> Dose totale : 40Gy 3 fractions par semaine sur 3,5 semaines : 10 x 4 Gy <i>Orthovoltage 250 kVp</i>	<u>Hyperfractionné</u> Dose totale : 48 Gy 3 à 4 fractions par semaine sur 4 semaines 12 x 4 Gy 16 x 3Gy <i>Cobaltothérapie</i>	<u>Hyperfractionné,</u> Dose totale 25 à 45 Gy 3 fractions par semaine sur 3,5 semaines : 10 x 3 à 4,5 Gy <i>Mégavoltage (6 - 10 MeV)</i>
Médiane de survie (jours)	365	270	450	450
Taux de réponse RC : réponse complète RP : réponse partielle	77% RC : 7,7% RP : 69,3%	/	/	/

Tableau III : Récapitulatif des études sur le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux par radiothérapie chez le chien

B. Toxicité et limites thérapeutiques

1. Toxicité

La radiothérapie peut entraîner divers effets secondaires, dont l'apparition dépend de la dose, de la fréquence des traitements et des tissus exposés. On distingue les effets précoces, ou aigus, qui sont réversibles, des effets tardifs, qui sont irréversibles.

Les effets secondaires **aigus** ou précoces apparaissent peu après l'irradiation et touchent principalement les tissus à renouvellement rapide, la muqueuse oro-pharyngée en est un exemple.

L'évaluation des effets secondaires précoces post-radiothérapie doit être effectuée dans les 2 à 4 semaines suivant la fin du traitement, suivie d'une surveillance périodique à des intervalles définis. Parmi les complications aiguës fréquemment rencontrées lors du traitement des carcinomes

épidermoïdes buccaux, la mucite buccale est courante. Une prise en charge symptomatique adéquate permet de traiter cette complication.

Une autre complication récurrente est l'atteinte oculaire, le cristallin étant particulièrement sensible aux radiations.

Il est donc essentiel d'utiliser des dispositifs de protection, tels que des écrans en plomb ou des caches-œil, pour protéger les zones à risque.

Les effets secondaires sont évalués selon une échelle développée par le « Groupe de Thérapie Radiologique et d'Oncologie Vétérinaire », (*VRTOG*), inspirée des critères utilisés chez les humains. [80]

Un extrait du tableau de gradation, axé sur les zones affectées lors du traitement des carcinomes buccaux, est présenté dans le *tableau IV*.

Grade	0	1	2	3
Muqueuse buccale	Pas de modification objectivée	Hyperhémie sans mucite	Mucite irrégulière sans douleur objectivée	Mucite fibrineuse nécessitant une analgésie, ulcération, hémorragie, nécrose
Yeux	Pas de modification objectivée	Conjonctivite légère et/ou sclérite	Kérato-conjonctivie sèche ou/et conjonctivite nécessitant un traitement symptomatique	Kératite sévère avec ulcération cornéenne et/ou perte de vision, glaucome

Tableau IV : Gradation des effets secondaires appliquée à la muqueuse buccale et aux yeux, validée par le VRTOG [80]

Les effets secondaires chroniques ou **tardifs** se manifestent plusieurs mois à plusieurs années après le traitement et touchent principalement les tissus à renouvellement lent, comme les os de la face et de la mâchoire.

Dans le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux, la fistule oro-pharyngée est la complication la plus courante, nécessitant une prise en charge plus complexe.

La prise en compte des organes à risque proches de la tumeur lors de la planification du traitement par radiothérapie est donc essentielle pour minimiser les complications.

La *figure 19* montre une image tomodensitométrique illustrant la planification du traitement d'une tumeur maxillaire chez un chien, avec une répartition des doses délivrées selon les zones irradiées.

La dose maximale est ciblée sur la tumeur, tout en préservant les organes à risque à proximité.

Le volume tumoral (GTV) est représenté en bleu, tandis que le volume planifié (PTV) est indiqué en violet. [81] [82]

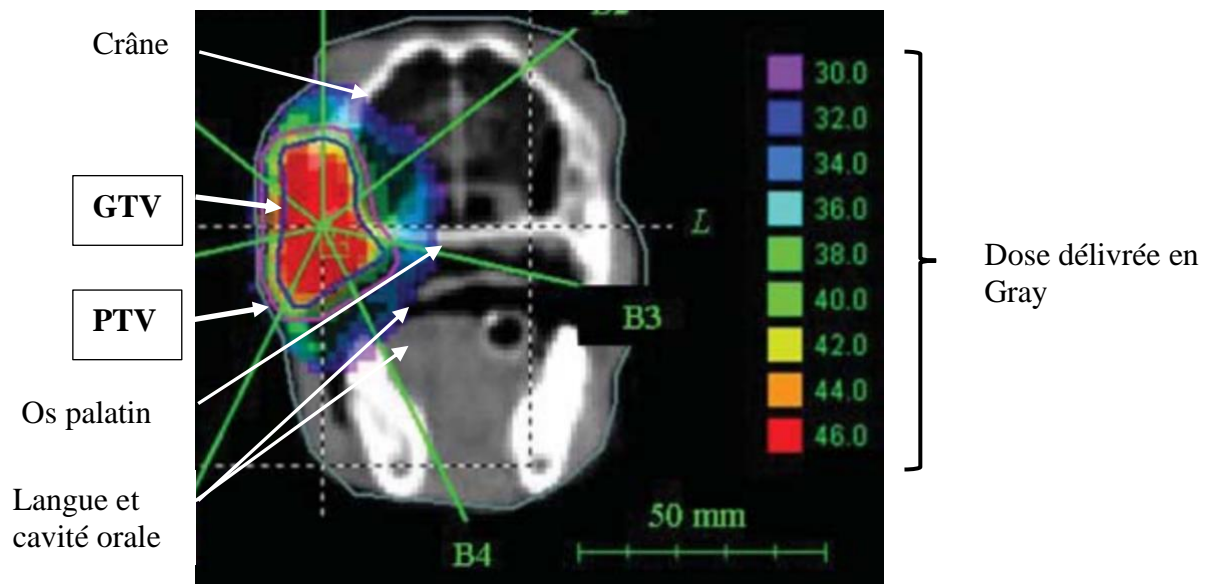


Figure 19 : Image tomodensitométrique de la planification de traitement de tumeur maxillaire canin.[82]

Pour les complications associées aux protocoles de radiothérapie pour les carcinomes épidermoïdes buccaux chez le chat, nous pouvons comparer les 5 études utilisant différents protocoles :

Le traitement des carcinomes épidermoïdes chez les chats est particulièrement complexe, car les affections buccales associées à ces tumeurs les rendent rapidement sujets à la dysphagie et à l'anorexie, nécessitant souvent la pose d'une sonde d'alimentation.

Pour les deux études ayant utilisé un protocole **hypo-fractionné** avec une fraction par semaine pendant trois semaines, pour une dose totale de 24 Gy, les effets secondaires aigus les plus fréquemment observés étaient des cas de mucite buccale. Toutefois, il est important de noter que l'étude réalisée par *Bregazzi et al. (2001)* a été limitée en raison d'interruptions de traitement ou de décès survenus avant l'achèvement du traitement. [71], [72]

Les deux études utilisant des protocoles **hyper-fractionnés**, avec une dose totale cumulée allant jusqu'à 42 Gy, ont nécessité la mise en place de sondes d'alimentation en raison de l'anorexie, principalement causée par les mucites chez les chats.

Dans l'étude menée par *Poirier et al. (2013)*, utilisant un protocole hyper-fractionné **non accéléré** avec 5 séances par semaine pendant deux semaines, l'anorexie due aux mucites a justifié la pose de sondes d'alimentation chez tous les chats dès la première séance. Ces sondes ont été maintenues jusqu'à quatre semaines après la fin du traitement, selon la capacité des chats à se réalimenter spontanément. La gestion de la douleur a été assurée par des patchs transdermiques de buprénorphine, utilisés dans 71,4 % des cas, et de fentanyl, administré dans 4,7 % des cas. En outre, des traitements anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens ont été prescrits dans respectivement 14,3 % et 9,5 % des cas. [75]

Dans l'étude menée par *Fidel et al. (2007)*, utilisant des protocoles hyper-fractionnés **accélérés** avec deux fractions par jour pendant 7 jours, 88,9 % des chats ont nécessité une sonde de réalimentation, dont 62,5 % étaient des sondes de gastrostomie.

Ce protocole intense a été considéré comme globalement bien toléré, avec une toxicité aiguë qualifiée de « gérable » par les auteurs.[78]

Dans l'étude réalisée par *Yoshikawa et al. en 2016*, qui a utilisé un protocole de radiothérapie stéréotaxique avec une dose de 20 Gy, aucun effet secondaire précoce sur la peau ou les muqueuses n'a été observé. Cependant, près de la moitié des chats ont présenté des effets secondaires tardifs, tels que le glaucome radio-induit, les fractures de la mandibule, la fibrose linguale et la formation de fistules oro-nasales, 2 à 3 mois après la radiothérapie stéréotaxique.

Ces complications graves, souvent irréversibles, sont plus complexes à gérer que les effets précoces observés avec les protocoles conventionnels.

Ainsi, bien que la radiothérapie stéréotaxique offre une réponse tumorale rapide et un soulagement des symptômes à court terme, le risque de complications tardives limite son utilisation.[83]

Les effets secondaires radio-induits, tant précoces que tardifs, pour cinq protocoles de traitement par radiothérapie des carcinomes épidermoïdes buccaux chez le chat sont récapitulés dans le *tableau V*.

Étude	<i>Bregazzi et al., 2001</i> [71]	<i>Sabhlock et al., 2014</i> [72]	<i>Poirier et al., 2013</i> [75]	<i>Fidel et al., 2007</i> [78]	<i>Yoshikawa et al., 2016</i> [79]
Nombre de chats	7	9	21	9	21
Protocole	<u>Hypofractionné</u> : Dose totale : 24 Gy 3 x 8Gy	<u>Hypofractionné</u> Dose totale : 24 Gy 3 x 8 Gy	<u>Hyperfractionné</u> : Dose totale : 42 Gy 10 x 4,2 Gy	<u>Hyperfractionné accéléré</u> Dose totale : 49Gy 14 x 3,5 Gy	<u>Stéréotaxique</u> : Dose totale : 20Gy 1 x 20Gy
Complications radio-induites	Effets secondaires précoces : <u>Mucite buccale</u> : 86%	Effets secondaires précoces : <u>Mucite buccale</u> : 17% Effets secondaires tardifs : <u>Fibrose linguale</u> 6%	Effets secondaires précoces : <u>Mucite grade 2</u> : 100% Effets secondaires tardifs : <u>Ulcère atone sublinguale</u> : 4,7% <u>Fistule oro-nasale</u> 4,7%	Effets secondaires précoces : 100% <u>Mucite buccale</u> Grade 1 : 11,1% Grade 2 : 11,1% Grade 3 : 77,2%	Effets secondaires tardifs : 47,6% <u>Glaucome</u> 4,7% <u>Fracture mandibulaire</u> 28,5% <u>Fibrose linguale</u> 14,3% <u>Fistule oro-nasale</u> 4,7%

Tableau V : Récapitulatif comparatif des effets secondaires pour des protocoles de traitement par radiothérapie de carcinomes épidermoïdes buccaux chez le chat

Pour les complications associées aux protocoles de radiothérapie pour les carcinomes épidermoïdes buccaux chez le chien, nous pouvons comparer deux études utilisant des protocoles différents :

Dans l'étude de *Mosca et al. (2021)*, utilisant un protocole **hypo-fractionné** avec une fraction de 8 Gy par semaine pendant 4 semaines, pour une dose totale de 32 Gy, les mucites buccales ont été les complications aiguës les plus fréquentes.

Les complications précoces, observées chez 52 % des chiens, étaient principalement des mucites buccales de grade I. Les chiens présentant une mucite de grade II ou III ont été traités avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens seuls ou associés à des antibiotiques, avec une résolution complète après deux semaines.

Une toxicité tardive a été observée chez 14 % des chiens, tous présentant des fistules oro-nasales, une nécrose osseuse et une récession gingivale apparues respectivement 3 mois, 7 mois et 24 mois après le traitement. Cette complication a conduit à l'euthanasie de 4,7 % des chiens de l'étude. [73]

Dans l'étude de *LaDue-Miller et al. (1996)*, utilisant un protocole **hyper-fractionné** avec 12 à 16 fractions de 3 à 4 Gy sur 4 semaines, pour une dose totale de 48 Gy, tous les chiens ont développé une mucite buccale, principalement de grade 1, et 15 % ont également présenté des troubles oculaires. De plus, 21,4 % des chiens ont développé une fistule oro-nasale. [77]

Les effets secondaires précoces et tardifs des deux protocoles de traitement par radiothérapie des carcinomes épidermoïdes buccaux chez le chien sont récapitulés dans le *tableau VI*.

Étude	<i>LaDue-Miller et al., 1996</i> [77]	<i>Mosca et al., 2021</i> [73]
Nombre de chiens	14	13
Protocole	<u>Hyperfractionné</u> Dose totale : 48 Gy 12 x 4 Gy 16 x 3Gy	<u>Hypofractionné</u> Dose totale : 32 Gy 4 x 8Gy
Complications radio-induites	<p>Effets secondaires précoces :</p> <p><u>Mucites buccales</u> 100% : Grade 1 : 71,4% Grade 2 : 14,3% Grade 3 : 14,3%</p> <p><u>Troubles oculaires</u> 15,2% : Conjonctivite Kératite non ulcérationnelle Mydriase unilatérale</p> <p>Effets secondaires tardifs</p> <p><u>Fistule oro-nasale</u> 21,4%</p>	<p>Effets secondaires précoces :</p> <p><u>Mucite buccale</u> 42,8% Grade 1 : 56% Grade 2 : 33 % Grade 3 : 11 %</p> <p><u>Alopécie</u> 14,3% <u>Dermatite</u> 9,4%</p> <p>Effets secondaires tardifs 14% :</p> <p><u>Fistule oro-nasale /Ostéonécrose</u> <u>Récession gingivale</u></p>

Tableau VI : Récapitulatif des effets secondaires pour deux protocoles de traitement par radiothérapie de carcinomes épidermoïdes buccaux chez le chien

2. Limites thérapeutiques

La radiothérapie est une thérapie longue, coûteuse et difficile d'accès en raison du nombre limité de cliniques équipées. En tant que monothérapie, elle présente des défis : d'une part, la variabilité de la sensibilité aux rayonnements entre individus et tumeurs, et d'autre part, les contraintes budgétaires et organisationnelles qui exigent un engagement à long terme.

Les résultats de la radiothérapie exclusive pour les carcinomes épidermoïdes buccaux demeurent insatisfaisants, notamment en raison de la progression locale de la tumeur. En effet, bien qu'une réponse tumorale puisse être obtenue après la radiothérapie, celle-ci est souvent de courte durée.

Par conséquent, compte tenu de la nature agressive du carcinome épidermoïde buccal et de sa faible sensibilité à la radiothérapie, les thérapies sont souvent palliatives.

De nouvelles thérapies sont donc nécessaires pour tenter d'améliorer la réponse tumorale et la survie des animaux.

Cette étude vise à contourner la résistance tumorale en adoptant une approche thérapeutique multimodale, englobant à la fois un traitement systémique et local.

Nous supposons que la combinaison de ces traitements, visant des effets additifs voire synergiques, pourrait induire une radio-sensibilisation et, par conséquent, offrir un bénéfice thérapeutique.

IV) Stratégies de radio-sensibilisation

Une radio-sensibilisation optimale se traduirait par un effet différencié entre les tissus normaux et néoplasiques, permettant un contrôle local de la tumeur tout en maintenant une toxicité tissulaire locale acceptable.

Cette synergie théorique permettrait d'obtenir une mortalité cellulaire tumorale plus élevée avec une dose d'irradiation équivalente, associée à une faible dose de chimiothérapie.

A. Principes de l'association chimio-radiothérapie

Il existe deux façons d'associer la chimiothérapie et la radiothérapie en vue d'une synergie :

- D'une part, la *radio-potentialisation* qui utilise un agent cytotoxique à dose normale pour renforcer les effets des radiations à faible dose, générant ainsi une supra-additivité.
- D'autre part, la *radio-sensibilisation* qui utilise un agent sans action cytotoxique pour augmenter la sensibilité des cellules tumorales aux radiations.

Deux options de protocoles de radio-sensibilisation sont envisageables : la chimio-radiothérapie *d'induction* et la chimio-radiothérapie *concomitante*.

La première option implique l'administration de la chimiothérapie avant la radiothérapie, et est alors qualifiée de néoadjuvante. La seconde option consiste en l'administration simultanée de ces deux traitements, appelée chimio-radiothérapie concomitante.

En 1979, *Steel et Peckham* ont proposé un cadre théorique pour décrire l'interaction entre la chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie. [84], [85]

La dimension collaborative de la chimio-radiothérapie s'exprime à travers divers aspects théoriques :

- La « *collaboration spatiale* » fait référence à l'effet combiné de radiations et de chimiothérapie sur différents sites anatomiques. Les radiations ciblent la tumeur locorégionale, tandis que les agents de chimiothérapie agissent sur les métastases, sans interaction entre les deux
- La « *coopération temporelle* » se manifeste dans le cadre de la chimio-radiothérapie concomitante, que ce soit par une administration simultanée ou un intervalle court, permettant ainsi une action combinée sur la cible.
- La « *coopération stérique* » implique l'optimisation des effets cytotoxiques des radiations, la modulation de l'hypoxie et la limitation de la repopulation tumorale.
- La « *coopération cytokinétique* » fait référence à l'interaction théorique au sein du cycle cellulaire, impliquant la concentration de cellules dans la phase radio-sensible ainsi que l'élimination des cellules radio-résistantes

Ces effets coopératifs théoriques requièrent que les agents possèdent des profils de toxicité distincts, permettant ainsi d'utiliser les deux modalités à des doses efficaces sans accroître les effets délétères sur les tissus normaux.

Lors de l'association entre deux agents thérapeutiques, on parle d'*inhibition* lorsque l'effet résultant est inférieur à celui de l'agent le plus efficace, et d'un *antagonisme* lorsque l'effet est moindre que celui de l'agent le moins efficace.

L'effet *additif* se manifeste lorsque chaque modalité agit de manière indépendante, atteignant une efficacité maximale à une administration à dose optimale, sans accroître significativement la toxicité. L'effet *supra-additif*, illustré par la radio-potentialisation, résulte d'une synergie pharmacologique où l'effet de l'association dépasse la somme des effets de la radiothérapie et de la chimiothérapie seules.

L'isobologramme, tracé à partir des courbes "M1" et "M2", qui représentent les réponses dose-réponse indépendantes pour la chimiothérapie et la radiothérapie, respectivement, permet de déterminer le type d'interaction entre ces deux modalités.

La courbe « M1 » suppose que la radiothérapie et la chimiothérapie agissent de manière indépendante. Elle est obtenue en traçant une dose de radiation équivalente à la dose de chimiothérapie nécessaire pour produire un effet similaire, on parle d'*isoeffet*.

La courbe « M2 », quant à elle, suppose des mécanismes d'action identiques pour la radiation et la chimiothérapie.

La ligne continue représente la ligne d'additivité, tandis que l'enveloppe illustre la réponse de chaque agent appliqué séparément.

Lorsque l'isobole se trouve en dessous de la ligne d'additivité, l'effet combiné de la radiation et du médicament est synergique ou supra-additive.

Lorsque l'isobole se trouve au-dessus de la ligne d'additivité, l'effet combiné de la radiation et du médicament est protecteur, infra-additif ou antagoniste.

Un schéma d'isobologramme illustrant l'interaction entre la radiothérapie et la chimiothérapie est présenté à la *figure 20*. [85]

Il est important de souligner que le concept d'additivité présente des limites en pratique clinique, car les prévisions basées sur des données précliniques ne se traduisent pas toujours par des résultats cliniques tangibles. Par conséquent, cette méthode est principalement utilisée pour formuler des hypothèses qui nécessitent ensuite une validation empirique.

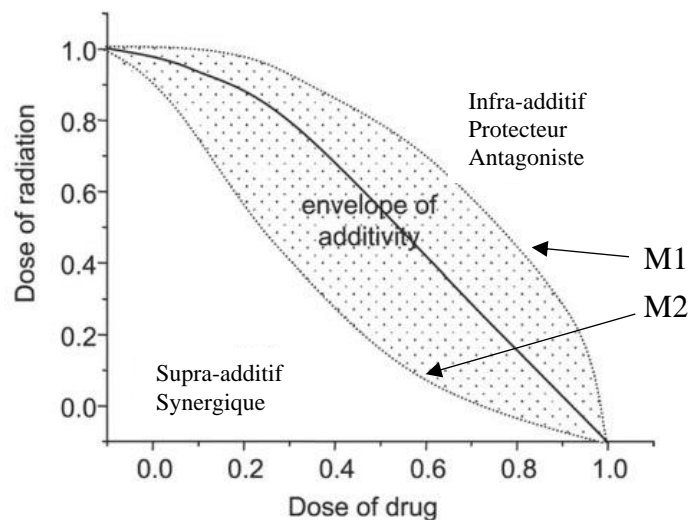


Figure 20: *Isobogramme de l'interaction entre chimiothérapie et radiothérapie [85]*

B. Étude bibliographique des protocoles de chimio-radiothérapie

L'hypothèse théorique de la chimio-radiothérapie repose sur plusieurs mécanismes par lesquels les agents chimiothérapeutiques augmentent la sensibilité des tumeurs à la radiothérapie.

Ces mécanismes comprennent la limitation de la repopulation des cellules tumorales, l'élimination des cellules hypoxiques et l'éradication des micrométastases présentes dans le champ de radiation.

Cette approche multimodale, à visée synergique, contribue à renforcer l'efficacité du traitement.

1. Etanidazole

Jusqu'aux années 2000, les nitroimidazoles, comme l'éthanidazole, étaient utilisés comme radiosensibilisateurs en simulant les effets de l'oxygène. Cependant, leur utilisation clinique a été restreinte en raison de graves effets secondaires, notamment une neurotoxicité périphérique irréversible. [86], [87], [88], [89]

Dans l'étude *d'Evans et al. en 1991*, sur le traitement de carcinomes épidermoïdes buccaux chez 11 chats, une première administration d'éthanidazole par voie intraveineuse a été effectuée 36 à 48 heures avant la première séance de radiothérapie, suivie d'une injection intra-tumorale 30 minutes avant cette même séance.

Les effets secondaires précoces comprenaient une hyperthermie, survenue après la première injection intra-tumorale chez 63,6 % des chats, traitée par des mesures de refroidissement, ainsi qu'un syndrome fébrile dans 18,2 % des cas.

Les complications tardives comprenaient une nécrose cutanée chez 9 % des chats et une ostéonécrose radio-induite survenue 45 jours après le traitement chez 18,2 % des chats, attribuables à l'absorption préférentielle de la radiothérapie orthovoltage par l'os. De plus, 27,3 % des chats traités pour une tumeur linguale ont développé une nécrose linguale respectivement 112, 116, et 341 jours après le traitement. Une régression tumorale, une résolution de l'anorexie et un retour à un poids normal ont été observés chez tous les chats de l'étude. Une récurrence tumorale a été observée chez 45,4 % des chats, entre 55 et 331 jours après le traitement, et 9 % ont développé des métastases pulmonaires.

Environ 81,8 % des chats ont terminé le traitement et 90,9 % ont été autopsiés à terme, sans évidence de nécrose au point d'injection de l'étafidazole. Les décès étaient imputables à la progression tumorale chez tous les chats.

La médiane de survie de 116 jours s'est avérée similaire à celle observée sans l'adjonction de chimiothérapie radio-sensibilisante, ne mettant pas en évidence d'avantage thérapeutique de ce protocole. [90]

Les données de l'étude sont récapitulées dans le tableau VII.

Étude	<i>Evans et al 1991 [90]</i>
Nombre de chats	11
Protocole	<p><u>Etanidazole</u></p> <p>IV : 1mg/m² Intratumorale : 100mg / cc volume tumoral</p> <p><u>Radiothérapie :</u> Dose totale : 52Gy</p> <p>12 x 4,3 Gy</p> <p>3 fractions par semaine sur 4 semaines</p> <p><i>Orthovoltage 240 KvP</i></p>
Taux de réponse %	Taux de réponse partiel 100% Taux de régression médian 70%
Médiane de survie (jours)	116
Complications	<p>Effets secondaires précoces :</p> <p>Hyperthermie post injection intra-tumorale 63,6% Syndrome fébrile 18,2%</p> <p>Effets secondaires tardifs :</p> <p>Ostéonécrose radio-induite 18,2% Ischémie et nécrose de la langue 27,3%</p>

Tableau VII : *Récapitulatif du protocole de radio-sensibilisation utilisant de l'étafidazole chez le chat*

2. Gemcitabine

La gemcitabine, antimétabolite analogue nucléosidique de la classe des pyrimidines, a été étudiée en médecine vétérinaire comme agent radiosensibilisateur. Elle agit en s'incorporant dans les brins d'ADN en réplication, où elle entre en compétition avec la désoxycytidine triphosphate. Cela entraîne une inhibition de la réplication et de la réparation de l'ADN, ainsi qu'une redistribution des cellules en phase S.

Son utilisation en médecine vétérinaire est très limitée. Les études cliniques sur la gemcitabine en oncologie vétérinaire sont rares et leurs résultats sont difficilement comparables en raison de l'absence d'uniformité des protocoles.

En France, son utilisation est interdite depuis l'arrêté du 18 juin 2009 relatif aux bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire, en raison de sa toxicité dose-limitante chez les chiens et les chats, notamment la myélosuppression, avec des nadirs de neutrophiles et de plaquettes observés entre 7 et 10 jours après administration. [91], [92]

Dans l'étude de *Jones et al. (2003)*, pour le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux félins, la gemcitabine a été administrée à une dose de 25 mg/m² par voie intraveineuse après chaque fraction de 6 Gy de radiothérapie, deux fois par semaine pendant 3 semaines.

Suite à l'anorexie observée chez la moitié des chats, des sondes de réalimentation par gastrostomie percutanée ont été posées.

Les résultats ont révélé une réponse globale de 75 %, avec une durée médiane de rémission de 42,5 jours et une durée médiane de survie de 111,5 jours.

Ces données suggèrent une bonne tolérance au traitement, ainsi qu'une amélioration subjective de la qualité de vie, telle que rapportée par les propriétaires. [93]

Un exemple de réponse complète chez un chat présentant un carcinome épidermoïde lingual est illustré sur la *figure 21*.

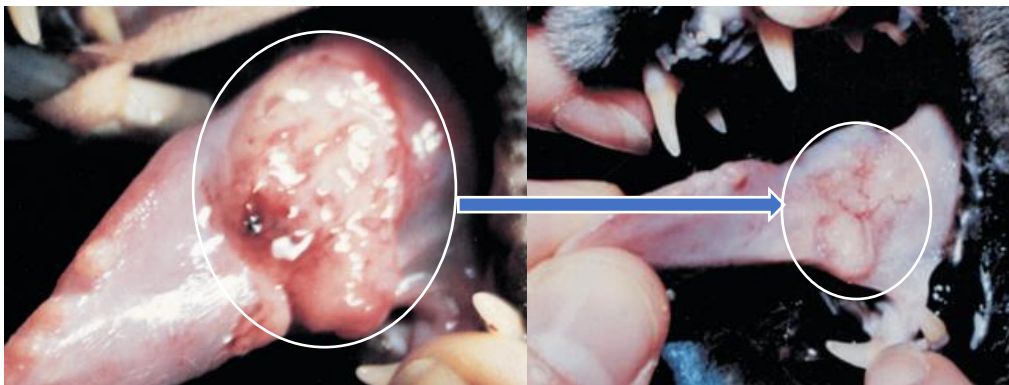


Figure 21 : Évolution tumorale avant et après 4 séances de traitement chez un chat [93]

L'étude menée par *LeBlanc et al. en 2004*, a examiné l'utilisation de la gemcitabine comme agent radiosensibilisant pour le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux chez les chats.

En raison du manque d'études vétérinaires sur l'utilisation de cette molécule, les doses ont été extrapolées à partir des données humaines, correspondant à environ 50 % de la dose cytotoxique utilisée chez l'homme. Ainsi, la gemcitabine a été administrée à 25 mg/m² par voie intraveineuse lente sur 30 minutes, deux heures avant chaque fraction de 3 Gy de radiothérapie, deux fois par semaine pendant 3 à 6 semaines.

Parmi les 8 chats traités, 75 % n'ont pas terminé le protocole en raison d'effets secondaires importants, dont 40 % à cause de toxicités hématologiques et 25 % en raison d'anorexie et d'hyperthermie persistante.

Cette étude rétrospective, basée sur des doses extrapolées des données humaines, ne permet pas de tirer des conclusions précises concernant le contrôle tumoral et le succès ou l'échec du traitement. De plus, le faible nombre de cas et l'absence de groupe témoin limitent l'évaluation précise de l'efficacité de la gemcitabine en tant que radiosensibilisant. En outre, les résultats montrent que la toxicité tissulaire locale et hématologique de la gemcitabine, administrée deux fois par semaine à la dose utilisée en combinaison avec une radiothérapie fractionnée, est trop élevée pour recommander une étude ultérieure. [91]

Les données des deux études sont récapitulées dans le *tableau VIII*.

Étude	<i>Jones et al., 2003 [93]</i>	<i>LeBlanc et al., 2004 [91]</i>
Nombre de chats	8	8
Protocole	<u>Deux fois par semaine pendant 3 semaines :</u> Gemcitabine 25mg/m ² + Radiothérapie 6 Gy <i>Dose totale : 36 Gy. (3 x 2 x 6 Gy) Mégavoltage 6MV</i>	<u>Deux fois par semaine pendant 6 semaines :</u> Gemcitabine 25mg/m ² + Radiothérapie 3 Gy <i>Dose totale : 48 Gy. (6 x 2 x 3 Gy) Mégavoltage ou Orthovoltage</i>
Taux de réponse %	Taux de réponse 75% Réponse complète 25% Réponse partielle 50% Maladie stable 25%	Control tumoral local médian : 90 jours Progression tumorale local 87,5% Métastases 13,5%
Médiane de survie	111,5 jours	
Complications	Effets secondaires précoces : Anorexie nécessitant la pose de sonde par gastrotomie : 50%	Effets secondaires précoces : <u>Atteinte cutanée :</u> Grade 1 : 40% Grade 3 : 30% <u>Mucite :</u> Grade 2 : 30% Grade 3 : 40% <u>Atteinte oculaire :</u> Grade 1 : 10% Grade 2 : 30% <u>Atteinte hématologique :</u> Neutropénie grade 3 : 25% Nadir 8-15j

Tableau VIII : Récapitulatif des deux protocoles de radio-sensibilisation avec de la Gemcitabine chez le chat

3. Doxorubicine

La doxorubicine est un antibiotique anthracyclinique cytotoxique qui présente plusieurs effets secondaires, notamment une toxicité hématologique avec myélosuppression, une toxicité cardiaque chez les chiens, ainsi que des toxicités gastro-intestinale et rénale chez les chats.

Son efficacité pour traiter les carcinomes épidermoïdes buccaux chez les chats est très limitée.

Une étude menée par *Mauldin et al. en 1988* a révélé que l'administration de doxorubicine à une dose de 25 mg/m² par injection intraveineuse lente, associée à un traitement oral de cyclophosphamide à 50 mg/kg les jours 3, 4 et 5, répétée tous les 21 jours, n'apportait pas de bénéfice thérapeutique significatif. Les chats traités ont montré une anorexie marquée et une perte de poids importante. La survie médiane observée était de seulement 30 jours, avec un taux de réponse partielle limité à 20 %. [58]

Cependant, l'association de la doxorubicine avec d'autres agents chimiothérapeutiques comme radiosensibilisants pourrait offrir des avantages thérapeutiques, qui seront examinés ultérieurement.

4. Mitoxantrone

La Mitoxantrone est un dérivé dihydroxyquinone de l'anthracène, apparenté à la Doxorubicine et à la Daunorubicine. Elle présente une cardiotoxicité moindre que la doxorubicine chez le chien.

Son mécanisme d'action implique une liaison à l'ADN, inhibant ainsi la synthèse de l'ADN et de l'ARN. Les effets toxiques principaux de la mitoxantrone chez le chien sont la myélosuppression, se manifestant principalement par une neutropénie, et, dans une moindre mesure, une thrombocytopenie. Ces effets sont généralement de courte durée et facilement réversibles. La posologie courante chez le chien est de 6 mg/m², administrée toutes les 21 jours. [94], [95], [96], [97]

L'étude réalisée par *Ogilvie et al. en 1993* avait pour objectif d'évaluer la toxicité liée à l'administration de différentes doses de Mitoxantrone chez des chats atteints de tumeurs malignes, dont 43 cas de carcinomes épidermoïdes buccaux.

Dans le groupe témoin, composé de 32 chats, la Mitoxantrone a été administrée après dilution, à des doses allant de 2,5 à 6,5 mg/m², deux fois avec un intervalle de 21 jours.

Le taux de réponse observé était de 20 %, avec une période de rémission moyenne de 40,5 jours.

En parallèle, 11 chats ont reçu le même traitement associé à une radiothérapie concomitante, débutant simultanément avec la première dose de Mitoxantrone. La dose totale administrée à la tumeur variait de 48 à 60 Gy, répartie en 4 à 5 fractions par semaine sur une période de 3 semaines.

Ces chats ont développé une mucite buccale radio-induite, sans autre signe de toxicité associés à la Mitoxantrone.

Les résultats de l'étude indiquent que l'anorexie et d'autres troubles digestifs étaient les effets indésirables les plus fréquemment associés à la thérapie par Mitoxantrone chez les chats.

La myélosuppression, caractérisée par une neutropénie, a été observée à des doses élevées, avec un nadir atteint au bout de 10 jours.

Bien qu'un avantage thérapeutique de la chimio-radiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule soit suggéré par un taux de réponse supérieur dans cette étude, cette conclusion doit être interprétée avec prudence en raison de l'hétérogénéité des protocoles et des cohortes. [57]

Les données de l'étude, ainsi que la comparaison des protocoles et des résultats entre la chimiothérapie exclusive et la chimio-radiothérapie avec Mitoxantrone, sont récapitulées dans le *tableau IX*.

Étude	<i>Ogilvie et al</i> 1993 [57]	
Nombre de chats	32	11
Protocole	<u>Mitoxantrone</u> 2 doses à 21 jours d'intervalle : 2,5 – 4 mg : 50% 4,5 - 6 mg : 28,2% 6,5mg : 21,8%	<u>Mitoxantrone</u> 2 doses à 21 jours d'intervalle : 2,5 – 4 mg : 72,7% 4,5 - 6 mg : 27,3% + <u>Radiothérapie</u> <i>Dose totale : 48 à 60 Gy</i> 12 - 15 fractions x 4 Gy 4-5 / semaines sur 3 semaines
Taux de réponse	Taux de réponse : 20,7% <i>Réponse complète : 17,6%</i> <i>Réponse partielle : 3,1%</i>	Taux de réponse : 81,8% <i>Réponse complète : 72,7%</i> <i>Réponse partielle : 9,1%</i>
Temps médian de rémission	40,5 jours	170 jours
Complications	Effets secondaires précoces : <u>Toutes les doses :</u> Anorexie et diarrhée 100% <u>Doses à 6,5mg :</u> Neutropénie 100% Œdème pulmonaire non cardiogénique 3,1%	Effets secondaires précoces : Mucite radio-induite 100%

Tableau IX : *Récapitulatif de l'étude d'Ogilvie et al, et comparaison des protocoles avec de la Mitoxantrone chez le chat*

5. Tocéranib

Le tocéranib phosphate est un inhibiteur multi-kinase ciblant plusieurs récepteurs de tyrosine kinases, notamment le récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire. Initialement utilisé dans le traitement des mastocytomes, il a également été employé pour le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux dans plusieurs études dont les données sont récapitulées dans le *tableau X*.

Une première étude menée par *Wiles et al.*, en 2017 a comparé la survie de chats atteints de carcinomes épidermoïdes buccaux traités avec du tocéranib à celle d'un groupe témoin. Les résultats ont montré une médiane de survie de 124 jours pour les chats traités au tocéranib, contre 45 jours pour le groupe témoin. Les troubles digestifs étaient la principale complication observée, sans nécessiter la pose de sonde d'alimentation. Cependant, l'étude présente des limites importantes, notamment un manque de randomisation entre les groupes et une absence de standardisation des protocoles, avec une utilisation non homogène des anti-inflammatoires non stéroïdiens. [98]

Une deuxième étude, menée par *Olmsted et al.* la même année, a examiné l'association du tocéranib avec la radiothérapie, en mettant l'accent sur la tolérance des protocoles plutôt que sur leur efficacité thérapeutique dans le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux. En conséquence, la survie des chats n'a pas été évaluée, en raison du manque de données et de la non-standardisation des protocoles. Néanmoins, cette étude a montré que le tocéranib était généralement bien toléré par la majorité des chats, tant en thérapie néoadjuvante qu'en combinaison avec différents protocoles de radiothérapie. [99]

Étude	<i>Wiles et al,</i> 2017 [98]	<i>Olmsted et al,</i> 2017 [99]
Nombre de chats	23	9
Protocole	<u>Tocéranib phosphate</u> Dose médiane 2,52mg/kg - Tous les jours : 43,5% - 3/semaines : 52,2% - 4/semaines : 4,3% + <u>Piroxicam</u> 60,8% 0,3mg/kg	<u>Tocéranib phosphate néoadjuvant</u> 2,75mg/kg 3/semaines Durée de traitement médian : 77 jours + <u>Radiothérapie</u> : - 4 x 8 Gy : 44% - 6 x 6 Gy : 11% - 1 x 12 Gy : 11% - 16 x 5 Gy : 11% - 3 x 8 Gy : 23%
Taux de réponse	Taux de réponse : 13% Réponse complète : 4,3% Réponse partielle : 8,7% Maladie stable : 43,5% Maladie progressive : 43,5%	Non renseignée
Médiane de survie	123 jours	
Complications	Effets secondaires précoces : Anorexie : 69,5% / Léthargie : 39% <u>Troubles digestifs</u> : 26% Diarrhée 30,4% <u>Troubles hématologiques</u> Neutropénie 8,6% / Anémie : 17,3%	Effets secondaires précoces : <u>Troubles digestifs</u> Grade 2 : vomissements

Tableau X : Récapitulatif des deux études utilisant le tocéranib, avec ou sans radiothérapie concomitante chez le chat

6. Bléomycine

La bléomycine est un antibiotique glycopeptide qui induit des cassures de brins d'ADN. Son utilisation combinée à des médicaments anti-angiogéniques est mise à l'épreuve pour le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux félin dans deux études menées par *Marconato et al.* [100], [101]

Les données de ces deux études sont résumées dans le *tableau XI*.

Une étude pilote réalisée en 2012 par *Marconato et al.* a proposé une approche multimodale pour le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux chez le chat, combinant chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie et radiothérapie adjuvante.

La chimiothérapie néoadjuvante, administrée pendant au moins deux semaines, utilisait des agents cytotoxiques comme la bléomycine ainsi que des médicaments anti-angiogéniques tels que le thalidomide et le piroxicam, visant à réduire la taille des tumeurs afin de faciliter leur résection chirurgicale.

La radiothérapie adjuvante était administrée selon un protocole hyperfractionné accéléré, avec deux fractions de 4,8 Gy par jour pendant 5 jours, totalisant une dose de 48 Gy pour stériliser les marges chirurgicales.

Le traitement par thalidomide et piroxicam a été poursuivi pendant six mois supplémentaires.

La chimiothérapie d'induction a réussi à réduire le volume tumoral chez tous les chats, mais seulement 50 % des cas ont été suffisamment réduits pour permettre une résection.

La figure 22 montre l'évolution d'un carcinome maxillaire avant et après le traitement néoadjuvant, avec la tumeur entourée par un cercle blanc.

Cette étude est la première à évaluer la sécurité d'utilisation du thalidomide chez les chats.

Les effets secondaires ont été gérables, avec la nécessité de poser des sondes de réalimentation chez 50 % des chats, sans effets secondaires tardifs signalés lors du suivi de six mois après la fin du traitement. La qualité de vie pendant le traitement et la phase de guérison a été jugée comme cliniquement bonne.

Les résultats ont donc été prometteurs, avec des rémissions complètes observées chez 83,3 % des chats, dont 50 % sont restés en rémission complète jusqu'à 759 jours après la fin du suivi. [112]

Toutefois, l'absence de groupe témoin limite l'évaluation de l'efficacité thérapeutique de ce protocole multimodal.

Cette étude pilote a donc conduit à la réalisation d'une étude rétrospective plus étendue, comparant la chimiothérapie en monothérapie à la chimio-radiothérapie pour le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux chez le chat. [101]

Ainsi, la deuxième étude de *Marconato et al.*, réalisée huit ans plus tard, compare un groupe témoin de chats atteints de carcinomes épidermoïdes buccaux traités par chimiothérapie exclusive à un autre groupe ayant reçu le même protocole associé à une radiothérapie selon un protocole hyperfractionné accéléré.

Le protocole de chimio-radiothérapie semble avoir conduit à un meilleur contrôle tumoral et à une survie globale plus longue, avec un taux de réponse de 96,3 %, dont plus de la moitié sont des réponses complètes.

Cependant, la fréquence et la gravité des effets secondaires précoces, absents dans le groupe ne recevant pas de radiothérapie, se sont révélées trop importantes pour recommander ce protocole pour une utilisation future. En effet, l'étude de *Poirier et al.*, utilisant le même protocole de radiothérapie accélérée, a observé des mucites de grade 2 chez 100 % des chats, ainsi que 9,4 % de complications tardives.

Bien que ces complications aient été efficacement gérées par des traitements symptomatiques dans cette étude, 22,2 % des chats ont été euthanasiés malgré les traitements de soutien dans l'étude de *Marconato et al.*, suggérant ainsi une aggravation des effets secondaires liés à la chimio-radiothérapie hyperfractionnée accélérée. [75], [101]

Il convient de noter que la non-randomisation des protocoles, due à la nature rétrospective de l'étude, limite la possibilité d'une interprétation précise des résultats thérapeutiques.

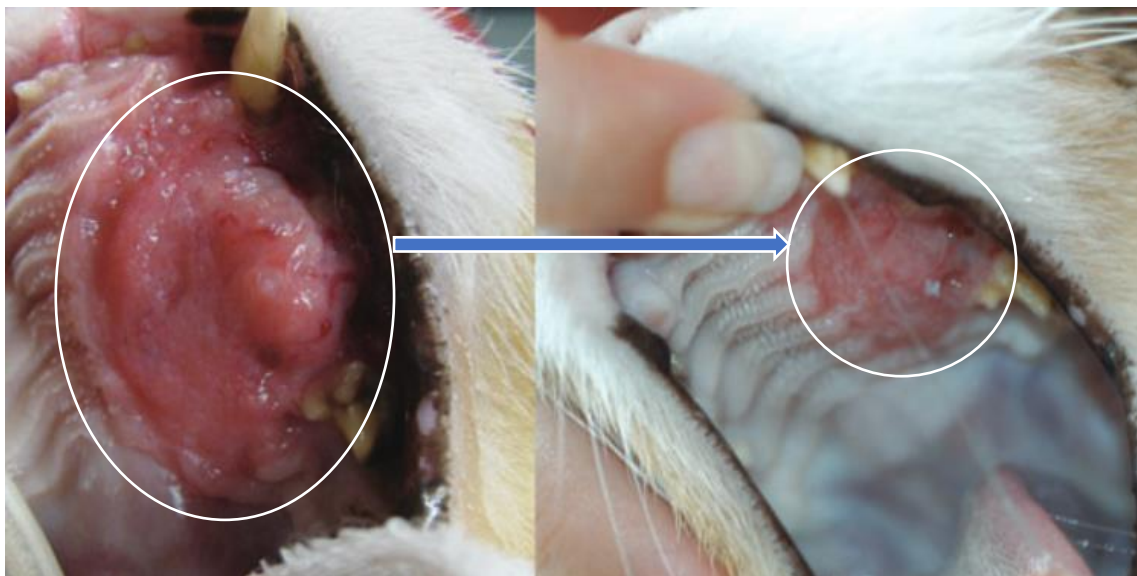


Figure 22 : Évolution clinique d'un carcinome maxillaire avant et après la chimiothérapie néoadjuvante [100]

Étude	<i>Marconato et al, 2012 [100]</i>	<i>Marconato et al, 2020 [101]</i>	
Nombre de chats	6	24	27
Protocole	<p><u>Chimiothérapie néoadjuvante :</u></p> <p><u>Bléomycine</u> Sous cutanée 10 UI/m² une fois par semaine pendant 10 semaines +</p> <p><u>Piroxicam</u> Voie Orale 0,3 mg/kg q48h +</p> <p><u>Thalidomide</u> Voie Orale 2mg/kg q24h +</p> <p><u>Radiothérapie adjuvante :</u></p> <p><u>Hyperfractionné accéléré</u> Dose totale : 48 Gy 10 x 4,8 Gy Deux fois par jours pendant 5 jours Mégavoltage 6-15 MeV +</p> <p><u>Chimiothérapie adjuvante pendant 6 mois :</u> Piroxicam Thalidomide</p>	<p><u>Bléomycine</u> Sous cutanée 10 UI/m² une fois par semaine pendant 10 semaines +</p> <p><u>Piroxicam</u> Voie Orale 0,3 mg/kg q48h +</p> <p><u>Thalidomide</u> Voie Orale 2mg/kg q24h</p>	<p><u>Bléomycine</u> Sous cutanée 10 UI/m² une fois par semaine pendant 10 semaines +</p> <p><u>Piroxicam</u> Voie Orale 0,3 mg/kg q48h +</p> <p><u>Thalidomide</u> Voie Orale 2mg/kg q24h +</p> <p><u>Radiothérapie :</u></p> <p><u>Hyperfractionné accéléré</u> Dose totale : 48 Gy 10 x 4,8 Gy Deux fois par jours pendant 5 jours Mégavoltage 6MV</p>
Taux de réponse %	Taux de réponse : 83,3% Réponse complète : 66,6% Réponse partielle : 16,7%		Taux de réponse : 96,3% Réponse complète : 51,9% Réponse partielle : 44,4%
Médiane de survie sans progression	309 jours	30 jours	179 jours
Médiane de survie		38 jours	136 jours
Complications	<p>Effets secondaires précoces : 100%</p> <p><u>Mucite buccale</u> Grade 1 : 33,3% Grade 2 : 66,7%</p> <p><u>Traitement de soutien :</u> - Sonde : 50% - Anti-inflammatoires stéroïdiens : 25%</p>	Absence d'effets secondaires	<p>Effets secondaires précoces :</p> <p><u>Mucite buccale 100%</u> Grade 1 : 29,6% Grade 2 : 40,7% Grade 3 : 29,7%</p> <p>Euthanasie due aux complications : 22,2%</p>

Tableau XI : Récapitulatif des deux études de Marconato et al, en 2012 et en 2020

7. Sels de platine

Les composés à base de platine, tels que le cisplatine et le carboplatine, possèdent des propriétés en partie analogues à celles des agents alkylants bifonctionnels. Ils exercent leur effet en formant des liaisons covalentes entre les brins d'ADN, entravant ainsi la division cellulaire et induisant la mort des cellules.

Les dérivés du platine agissent de manière synergique avec les radiations en perturbant le cycle cellulaire et en inhibant la réparation des dommages à l'ADN causés par les radiations. La présence de radicaux libres, générés par les radiations, intensifie la formation de composés toxiques de platine. Parallèlement, ces composés captent les électrons libres issus de l'interaction entre les radiations et l'ADN. Cette double action entrave de manière efficace le processus de réparation des dommages à l'ADN. [85]

Bien que le cisplatine ait été largement utilisé chez les humains, son emploi chez les animaux, particulièrement chez les chats, est restreint en raison de sa toxicité.

Chez le chat, le cisplatine est associé à de nombreux effets secondaires, dont une toxicité rénale entraînant une nécrose tubulaire. Pour prévenir une insuffisance rénale aiguë, un protocole d'hyperhydratation et de diurèse forcée est nécessaire.

En outre, à des doses normales de 60 mg/m², le cisplatine peut induire des œdèmes pulmonaires irréversibles dus à la rupture de la membrane alvéolo-capillaire, ce qui peut être fatal dans les 48 heures suivant l'administration. Bien que ces œdèmes puissent être réversibles à des doses inférieures à 20 mg/m², la néphrotoxicité reste un problème majeur limitant son utilisation chez le chat.

Chez le chien, le cisplatine doit être administré par voie intraveineuse lente, à une dose de 50-70 mg/m² toutes les 3 semaines. Cette administration est associée à des troubles digestifs, neurologiques et hématologiques significatifs. [102]

Pour atténuer cette toxicité, des formulations liposomales du cisplatine ont été développées, visant à réduire les effets indésirables.

Dans une étude menée par *Fox et al.* en 2000, l'utilisation de liposomes encapsulant un analogue du cisplatine, le *cis-bis-neodécanoato-trans-R,R-1,2-diaminocyclohexane platinum (II)* (L-NDDP), visant à augmenter l'indice thérapeutique tout en réduisant la toxicité du cisplatine chez les chats, s'est révélée inefficace pour traiter les carcinomes épidermoïdes buccaux.

Sur un échantillon de 18 chats, aucune réponse positive n'a été observée, et la médiane de survie était inférieure à 60 jours. De plus, des complications graves ont été observées, notamment des troubles digestifs avec diarrhée hémorragique dans 5% des cas et des troubles hématologiques, tels que la neutropénie et la thrombocytopénie, dans 78% des cas. [56]

Le Carboplatine, un autre dérivé du platine, se caractérise par une meilleure tolérance, une toxicité réduite et une efficacité comparable, ce qui justifie son utilisation croissante en pratique.

Les effets secondaires potentiels du Carboplatine incluent l'anorexie, les vomissements, la myélosuppression, caractérisée par une thrombocytopénie et une neutropénie, avec un nadir généralement atteint à 14 jours. La récupération prend généralement environ 21 jours chez les chiens et 28 jours chez les chats.

Comparé au cisplatine, le carboplatine est globalement moins toxique, avec des doses standards de 300 mg/m² pour les chiens et de 150 mg/m² pour les chats, administrées par voie intraveineuse lente tous les 21 jours. [95], [103], [104], [105], [106]

Le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux par **chimiothérapie exclusive** avec des composés à base de platine a été documenté dans quelques études, qui sont récapitulées dans le *tableau XII*.

Dans l'étude de *Knapp et al.* datant de 1988, quatre chiens atteints de carcinomes épidermoïdes buccaux ont été traités avec du cisplatine.

Le protocole comprenait deux administrations à 21 jours d'intervalle, avec des doses de 60 mg/m² administrées par voie intraveineuse lente pendant 20 minutes.

Bien que la toxicité rénale soit moins prononcée chez le chien que chez le chat, le protocole d'administration du cisplatine nécessitait tout de même une diurèse 4 heures avant et 2 heures après le traitement, accompagnée d'une perfusion de NaCl à un débit de 20 mL/kg/h.

Les quatre chiens traités ont présenté des troubles digestifs, incluant anorexie et vomissements.

Ce protocole s'est avéré peu efficace, avec un taux de réponse nul et une médiane de survie de seulement 52,2 jours. [107]

La surexpression de la cyclooxygénase 2 est fortement suspectée dans les carcinomes épidermoïdes oraux, en grande partie en raison du rôle de la prostaglandine E2 dans la formation, la progression tumorale et l'angiogenèse. À cet égard, des études sur le carcinome épidermoïde oral chez les chiens ont montré des résultats prometteurs, notamment avec l'utilisation du piroxicam, un anti-inflammatoire non stéroïdien inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, qu'il soit administré seul ou en association avec des sels de platine.

L'étude réalisée par *Bradley et al.* en 2001 a montré des résultats encourageants concernant l'utilisation du Piroxicam en monothérapie pour le traitement de 17 chiens atteints de carcinomes épidermoïdes oraux. Un taux de réponse de 17,5 % a été observé, avec un temps médian sans progression tumorale de 180 jours. [108]

De même, les études de *Boria et al.* en 2004 et de *De Vos et al.* en 2005 ont mis en évidence un effet additif de l'association du piroxicam et des sels de platine.

Dans l'étude de *Boria et al.* portant sur neuf chiens atteints de carcinome épidermoïde oral, le protocole de traitement incluait une diurèse préventive avant et après l'administration du cisplatine, administré par voie intraveineuse lente à une dose de 50 mg/m² toutes les trois semaines. Ce traitement était associé au piroxicam, administré par voie orale à une dose de 0,3 mg/kg quotidiennement pendant 5 jours avant le début du traitement au cisplatine. Ce protocole a montré de bons résultats, avec un taux de réponse de 55,5 % et un temps médian de survie de 237 jours, tout en étant bien toléré, à condition de surveiller attentivement la fonction rénale. [109]

Dans l'étude menée par *De Vos et al.*, sept chiens ont été traités avec du carboplatine à une dose de 300 mg/m² par voie intraveineuse lente sur 20 minutes tous les 21 jours, sur une période de 6 à 12 cycles, en association avec du piroxicam à la dose de 0,3 mg/kg.

Les résultats ont été encourageants, avec un taux de réponse de 57% et une survie médiane de 534 jours. [110]

Ces recherches suggèrent donc que l'association de sels de platine et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens présente une activité antitumorale significative contre le carcinome épidermoïde buccal chez les chiens, tout en présentant une toxicité non limitante.

Étude	<i>Knapp et al, 1988 [107]</i>	<i>De vos et al, 2005 [110]</i>	<i>Boria et al, 2004 [109]</i>	<i>Bradley et al, 2001 [108]</i>
Nombre de chiens	4	7	9	17
Protocole	<u>Cisplatine</u> 60 mg/m ² 2 doses à 21 jours d'intervalle	<u>Carboplatine</u> 300mg/m ² 6 à 12 doses, Tous les 21 jours + <u>Piroxicam</u> 0,3 mg/kg PO q24h	<u>Cisplatine</u> 50 mg/m ² Tous les 21 jours + <u>Piroxicam</u> 0,3 mg/kg PO q24h	<u>Piroxicam</u> 0,3 mg/kg PO q24h
Taux de réponse	<i>Maladie progressive 100%</i>	<i>Réponse complète 57%</i> <i>Maladie progressive 14,3%</i>	Taux de réponse 55,5% <i>Réponse complète : 22,2%</i> <i>Réponse partielle : 33,3%</i> <i>Maladie stable : 33,3%</i> <i>Maladie progressive : 11,1%</i>	Taux de réponse : 17,5% <i>Réponse complète : 5,8%</i> <i>Réponse partielle : 11,7%</i> <i>Maladie progressive : 29,4%</i>
Médiane de survie	52,2 jours	534 jours	237 jours	Médiane récidive : 180 jours
Complications	Effets secondaires précoce : 100% <u>Troubles digestifs</u>	Effets secondaires précoce : 14,3% <u>Troubles hématologiques</u> Leucopénie, Thrombocytopénie	Effets secondaires précoce : 14,3% <u>Troubles digestifs</u> (vomissements) <u>Toxicité rénale et hématologique :</u> Azotémie Neutropénie	Effets secondaires précoce : 5,8% <u>Troubles digestifs</u>

Tableau XII : *Récapitulatif des études combinant sels de platine et anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le chien*

Enfin, plusieurs protocoles de **chimio-radiothérapie**, utilisant les sels de platine comme agents radio-sensibilisants, ont été documentés dans la littérature pour le traitement des carcinomes épidermoïdes chez les chiens et les chats. Les données de ces études sont récapitulées dans le *tableau XIII*.

Dans l'étude de *Sabhlock et al. 2014*, précédemment citée, portant sur des protocoles de radiothérapie **hypofractionnée** chez 22 chats, une chimiothérapie radio-sensibilisante a également été administrée à 32 autres chats de l'étude, aussi atteints de carcinomes épidermoïdes buccaux.

Ces chats ont suivi le même protocole de radiothérapie hypofractionnée, associé soit à l'administration de carboplatine seule dans 78 % des cas, soit à une alternance avec la gemcitabine dans 22 % des cas. La dose de carboplatine variait de 89 à 225 mg/m² et celle de gemcitabine de 50 à 80 mg/m². Ces chimiothérapies étaient administrées de 1 à 24 heures avant la première fraction de radiothérapie, en alternance à des intervalles de 21 jours.

Les médianes de survie étaient de 84 jours pour la chimiothérapie associée à la radiothérapie avec carboplatine et de 71 jours pour celle en alternance avec la gemcitabine.

Ces durées sont nettement inférieures à la médiane de 113 jours obtenue avec la radiothérapie exclusive dans la même étude, sans montrer d'infériorité significative.

Ainsi, l'ajout de la chimiothérapie concomitante au protocole de radiothérapie hypofractionnée n'a **pas** démontré d'avantage significatif dans cette étude. Il convient de noter que les choix des protocoles de chimiothérapie étaient laissés à la discrétion des cliniciens, ce qui a entraîné une grande variabilité dans les traitements.

Bien que l'étude soit limitée par le manque de standardisation des protocoles et ne permette pas de tirer des conclusions définitives sur les avantages en termes de survie, elle confirme que la radiothérapie palliative, qu'elle soit associée ou non à une chimiothérapie adjuvante, est bien tolérée et améliore la qualité de vie des chats atteints de carcinomes épidermoïdes buccaux non résécables. [72]

De même, dans l'étude précédemment mentionnée de *Fidel et al.*, qui utilisait un protocole de radiothérapie **hyperfractionnée accélérée** avec deux fractions par jour chez 9 chats, le traitement de 31 autres chats avec le même protocole associé à du carboplatine à visée radiosensibilisante a également été décrit.

Le carboplatine a été administré à des doses allant de 90 à 100 mg/m² au début et au milieu de la radiothérapie, avec 22,5 % des chats recevant des doses supplémentaires de 180 mg/m² à la fin du protocole.

Des effets secondaires ont été observés chez tous les chats de l'étude, notamment des troubles digestifs, avec la nécessité de poser une sonde dans 78 % des cas.

De même, 19,3 % des chats ont présenté des effets secondaires tardifs, dont un cas d'ostéonécrose induite par les radiations, nécessitant une intervention chirurgicale d'hémi-mandibulectomie.

Les résultats du protocole sont néanmoins encourageants, avec un taux de réponse de 74 % et une médiane de survie de 163 jours, significativement supérieure à celle du protocole hyperfractionné accéléré seul, qui était de 86 jours.

L'analyse de survie associée est détaillée dans la discussion de la deuxième partie de l'étude, avec les courbes correspondantes tracées dans la figure 72.

L'ajout de la chimiothérapie concomitante à un protocole hyperfractionné accéléré semble ainsi offrir un bénéfice thérapeutique pour la survie des chats atteints de carcinome épidermoïde buccal.

Cependant, seul 12,9 % des chats ont pu bénéficier d'un suivi à long terme, limitant ainsi la possibilité d'évaluer les effets tardifs, d'autant plus que peu de chats ont survécu plus de trois mois.

Ainsi, bien que la réponse à la thérapie ait été rapide après les 9 jours de traitement, il est important de noter que 58,1 % des chats ont finalement été euthanasiés en raison de la progression tumorale.

Cela souligne que ce protocole doit être envisagé principalement à des fins palliatives et non comme une solution curative. [104]

Enfin, l'étude menée par *Rejec et al.* en 2015 utilise un protocole de chimio-radiothérapie **hyperfractionnée accélérée** similaire à celui de Fidel et al., chez 5 chats et 3 chiens.

La dose totale de carboplatine administrée aux chats est de 180 mg/m², répartie en deux injections : une heure avant la première et la huitième fraction de radiothérapie.

Pour les chiens, la dose totale est de 300 mg/m², administrée en 4 injections : une heure avant la première, la quatrième, la huitième et la treizième fraction de radiothérapie.

Une sonde œsophagienne a été posée chez tous les chats avant la première séance de radiothérapie et a été maintenue en place jusqu'à 6 semaines après la fin du protocole.

Des effets secondaires précoces ont été observés chez tous les animaux, comprenant une mucite buccale de grade 2 chez les chats et de grade 3 chez les chiens, ainsi que des dermatites.

Des effets secondaires tardifs sont apparus 4 à 6 mois après le traitement, incluant de l'alopecie et de la leucotrichie dans la zone d'irradiation chez les chiens, ainsi qu'un cas d'aphonie chez un chat atteint d'un carcinome laryngé.

Le taux de réponse est de 100 % avec 80 % de réponses complètes chez les chats et 100 % chez les chiens. La médiane de survie est de 922 jours chez les chiens et de 207 jours chez les chats.

Comme dans l'étude de Fidel, le suivi à long terme n'a été possible que pour 60 % des animaux en raison d'euthanasies décidées 2 mois après la fin du protocole, pour des raisons non liées à la tumeur.

La principale limite de cette étude est le faible nombre de cas, ce qui rend difficile l'établissement de conclusions précises. [18]

En conclusion, les deux protocoles de **chimio-radiothérapie accélérée** rapportés ici ont été bien tolérés, ont entraîné des réponses tumorales rapides sans causer de toxicité majeure.

L'administration des traitements deux fois par jour a permis de réduire la durée totale du traitement à 9 jours, diminuant ainsi le temps d'hospitalisation.

Étude	<i>Sabhlock et al., 2014 [72]</i>	<i>Fidel et al., 2011 [104]</i>	<i>Rejec et al., 2015 [18]</i>
Nombre de chats	32	31	5
Protocole de chimio-radiothérapie	<p><u>Carboplatine</u> (78,1%) 89 à 225mg/m2 / 21 jours Ou alternance / 21 jours</p> <p>- <u>Carboplatine</u> (21,9%) 89 à 225mg/m2 - <u>Gemcitabine</u> 89 à 225mg/m2 + <u>Radiothérapie</u> <u>Hypofractionné</u> Dose totale : 24 Gy 3 x 8 Gy Sur 3 semaines</p>	<p><u>Carboplatine</u> J1 + J4,5 : 90mg/m2 : 48,4% 95mg/m2 : 45,2% 100mg/m2 : 6,4% + 180 mg/m2 en fin de traitement 22,5% :</p> <p>- 1 dose : 16,1% - ≥ 2 doses : 6,4%</p> <p>+ <u>Radiothérapie</u> <u>Hyperfractionné accéléré</u> Dose totale : 49Gy</p> <p>2 fractions par jour sur 9 jours (hors WE) ; 14 x 3,5 Gy</p>	<p><u>Carboplatine</u> J1 + J8 : 90mg/m2 1h avant la 1^{ère} et 8^{ème} séance de radiothérapie</p> <p>+</p> <p><u>Radiothérapie</u> <u>Hyperfractionné accéléré</u> Dose totale : 49Gy</p> <p>2 fractions par jour sur 9 jours (hors WE) ; 14 x 3,5</p>
Médiane de survie (en jours)	<p><u>Carboplatine</u> : 84</p> <p><u>Carboplatine</u> + <u>Gemcitabine</u> : 71</p>	<p>Taux de réponse : 74,4% Réponse complète : 52% Réponse partielle : 22% Maladie stable : 22% Maladie progressive : 3%</p> <p>Médiane survie : 163</p>	<p>Taux de réponse : 100% Réponse complète : 80% Réponse partielle : 20%</p> <p>Médiane de survie : 207</p>
Complications	<i>Non renseignés</i>	<p>Effets secondaires précoces : (100%) <u>Mucite</u> Grade 1 : 9,7% Grade 2 : 80,6% Grade 3 : 9,7% <u>Dermatite cutanée :</u> Grade 1 : 77,4% Grade 2 : 9,7%</p> <p>Effets secondaires tardifs : (19,3%) - Aphonie : 3,2% - Fibrose linguale ou labiale : 9,7% - Ostéonécrose : 6,4%</p> <p><u>Traitement de soutien :</u> - Sonde d'alimentation : 78% - Orexigène : 29% - Antiémétique : 9,7% - Gastroprotecteurs : 6,4% - Opioides : 58% - Antibiotiques : 87,1% - Anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens : 87,1%</p>	<p>Effets secondaires précoces :</p> <p><u>Mucite</u> de grade 2 : 100%</p> <p><u>Dermatite cutanée :</u> 100% Grade 2 : 40% Grade 3 : 60%</p> <p>Effets secondaires tardifs : (20%) - Aphonie</p> <p><u>Traitement de soutien :</u> 100% - Sonde d'alimentation - Antibiotiques - Anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens</p>

Tableau XIII : Récapitulatifs des 3 études utilisant des protocoles de chimio-radiothérapie à base de Carboplatine chez le chat

Dans l'étude menée par *Brooks* en 1988 sur le traitement du carcinome amygdalien chez les chiens, trois protocoles de chimiothérapie ainsi qu'un protocole de chimio-radiothérapie ont été comparés. L'étude a impliqué 22 chiens ayant subi une amygdalectomie. [111]

Dans cette étude, la chimiothérapie associant doxorubicine et cisplatine a été administrée en conjonction avec la radiothérapie, principalement pour gérer les métastases, plutôt que pour ses effets radiosensibilisants.

La chimiothérapie a été administrée deux semaines avant le début de la radiothérapie, pendant celle-ci, puis à nouveau deux et quatre semaines après. Le protocole de radiothérapie comprenait 10 fractions réparties sur cinq semaines, avec deux fractions de 4,5 Gy par semaine, pour une dose totale variant de 45 à 54 Gy.

Les résultats des protocoles de chimiothérapie exclusive, administrée à 16 chiens, n'étaient pas satisfaisants. Bien que certains chiens aient montré une amélioration clinique immédiate, aucune réponse tumorale favorable n'a été observée, avec un taux de progression de 73 %. Parmi ces chiens, 25 % sont décédés en raison des complications liées à la chimiothérapie, 18,75 % en raison de dégradation générale ou de dépérissement, et 43,75 % en raison de la progression tumorale.

En revanche, les chiens ayant reçu un protocole de chimio-radiothérapie ont présenté un taux de réponse bien supérieur, avec 83,3 % de réponses complètes et une progression de la maladie dans 16,7 % des cas. Cependant, des complications tardives ont été observées chez 33,3 % de ces chiens. Parmi ces complications, une paralysie laryngée associée à une pneumonie a été notée chez un chien ayant reçu une dose totale de 53 Gy. Un autre chien a également présenté une toxicité cutanée sévère, ce qui a conduit à une décision de fin de vie.

Les données détaillées de l'étude sont résumées dans le *tableau XIV*.

La comparaison des résultats entre les deux protocoles de traitement dans cette étude suggère un gain thérapeutique de la chimio-radiothérapie par rapport à la chimiothérapie exclusive dans le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux chez le chien.

Étude	Brooks et al, 1988 [111]	
Nombre de chiens	16	6
Protocole de chimio-radiothérapie <i>RT : radiothérapie</i>	<p><u>Tous les 3 semaines :</u> <i><u>Chimiothérapie seule, sans radiothérapie</u></i></p> <p><u>Groupe 1 31,25% :</u></p> <p>- Jour 1 : <u>doxorubicine 30mg/kg</u> + vinblastine 2mg/kg - Jour 8 : cisplatine 40mg/kg / 21j</p> <p><u>Groupe 2 31,25% :</u></p> <p>- Jour 1 : <u>cisplatine 60mg/kg</u> - Jour 22 : <u>doxorubicine 30mg/kg</u></p> <p><u>Groupe 2 37,5%</u></p> <p>- Jour 1 : <u>doxorubicine 30mg/kg</u> - Jour 3,4,5 et 6 : <u>Cyclophosphamide 50mg/kg</u></p>	<p><u>4 doses :</u> 1 dose 15 jour pré-RT 1 dose pendant RT 2 doses 15 + 30 jours post-RT</p> <p><u>Doxorubicine</u> 30 mg/m² 1^{er} jour de radiothérapie + <u>Cisplatine</u> 40mg/m² 8^{ème} jour de radiothérapie</p> <p><u>Radiothérapie</u> <i>Dose totale : 45 à 54Gy</i></p> <p>Sur 5 semaines : 10 - 12 x 4,5 Gy</p>
Taux de réponse %	Taux de réponse 0% Maladie progressive : 73%	Taux de réponse complète : 83,3% Maladie progressive : 16,7%
Médiane de survie (en jours)	Groupe 1 : 60 jours Groupe 2 : 90 jours Groupe 2 : 120 jours	270 jours
Complications	<p>Effets secondaires précoces : 100%</p> <p><u>Mucite : 100% (toutes de grade 3)</u> <u>Toxicité digestive : 31,25%</u> <u>Toxicité hématologique : 60%</u></p>	<p>Effets secondaires tardifs : 33,3%</p> <p>- <u>Paralysie laryngée + pneumonie 16,7%</u></p> <p>- <u>Dermatite sévère : 16,7%</u></p>

Tableau XIV : Récapitulatif de l'étude de Brooks et al, 1988, [111]

L'étude de *Mestrinho et al.* décrit un cas clinique impliquant un Yorkshire Terrier ayant reçu un protocole de **chimio-radiothérapie hyperfractionné** néoadjuvant réductrice en vue de son exérèse. Malgré une kératoconjonctivite bilatérale, traitée avec des mesures symptomatiques, la réponse tumorale au protocole de chimioradiothérapie a été favorable, permettant la réalisation d'une hémimaxillectomie et d'une orbitectomie avec des marges de 1 cm.

La *figure 23* illustre l'évolution tumorale avant et après le protocole de chimio-radiothérapie.

Malgré l'apparition d'une fistule oronasale une semaine après l'opération, nécessitant la pose d'une prothèse en silicone, le chien a vécu sans progression de la maladie pendant 14 mois.

Bien que la décision d'euthanasie ait été prise par la suite, ces résultats suggèrent que cette approche thérapeutique multimodale pourrait être envisagée pour les carcinomes épidermoïdes oraux non résecables en première intention.

Cependant, cette approche est peu documentée dans la littérature vétérinaire, notamment en raison des complications postopératoires graves associées à la chimioradiothérapie néoadjuvante. [112]

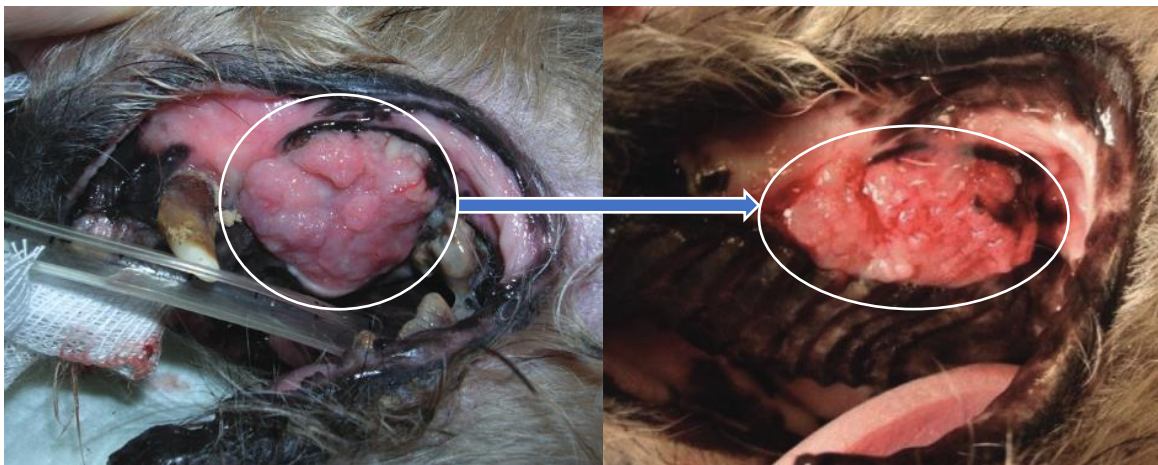


Figure 23 : Évolution du carcinome épidermoïde buccal avant et après le protocole de chimio-radiothérapie. [112]

Une autre étude menée par *Murphy et al.* en 2006 a utilisé un protocole de **chimio-radiothérapie hypofractionné** chez quatre chiens atteints de carcinomes épidermoïdes amygdaliens, dont trois avaient déjà subi une amygdalectomie. Le protocole de radiothérapie consistait en quatre sessions de radiothérapie hebdomadaires, chacune délivrant 9 Gy, pour un total de 36 Gy. La Carboplatine a été administrée à une dose de 300 mg/m², deux semaines avant le début de la radiothérapie, ainsi que pendant et après la radiothérapie, avec des intervalles de 21 jours, dans le but de cibler les métastases plutôt que d'améliorer la radio-sensibilité.

Un taux de réponse complète a été obtenu chez 75 % des chiens, sans complication radio-induite observée. [113]

Enfin, comme mentionné précédemment, l'étude menée par *Rejec et al.* en 2015, qui a utilisé un protocole de **chimio-radiothérapie hyperfractionnée** accélérée chez trois chiens, a montré de bons résultats avec un taux de réponse de 100 %, bien que des complications aient été observées chez tous les chiens. [18]

Les données des trois études sont récapitulées dans le *tableau XV*.

Ces trois études suggèrent que les protocoles de **chimioradiothérapie pourraient offrir un bénéfice thérapeutique** dans le traitement du carcinome épidermoïde amygdalien canin. Cependant, en raison du nombre limité de cas et de l'absence de groupe témoin, il est impossible de tirer des conclusions statistiquement significatives.

Étude	<i>Mestrinho et al, 2012 [112]</i>	<i>Murphy et al, 2006 [113]</i>	<i>Rejec et al, 2015 [18]</i>
Nombre de chiens	1	4	3
Protocole de chimio-radiothérapie	<u>Carboplatine</u> 300mg/m ² - 2 doses pré-RT - 2 doses 5 semaines post-RT + <u>Doxorubicine</u> 1 mg/m ² - 1 doses pré-RT - 3 doses 5 semaines post-RT + <u>Radiothérapie</u> <u>Hyperfractionné</u> Dose totale : 60Gy 3 fractions par semaine sur 5 semaines : 15 x 4 Gy	<u>Carboplatine</u> 300mg/m ² 1 à 4 doses / 21 jours + <u>Radiothérapie</u> <u>Hypofractionné</u> Dose totale : 36Gy 1 fraction par semaine sur 4 semaines 4 x 9 Gy	<u>Carboplatine</u> 75mg/m ² 1h avant la 1 ^{ère} , 4 ^{ème} , 8 ^{ème} et 13 ^{ème} séance de radiothérapie + <u>Radiothérapie</u> <u>Hyperfractionné accéléré</u> Dose totale : 49Gy 2 fractions par jour sur 9 jours (hors WE) ; 14 x 3,5
Taux de réponse % Médiane de survie	421 jours	Réponse complète : 75% Maladie progressive : 25% 518 jours	Réponse complète : 100% 922 jours
Complications	Effets secondaires précoces : <u>Atteinte oculaire :</u> Kératoconjonctivite bilatérale	Effets secondaires précoces : <u>Toxicité hématologique :</u> 25% Neutropénie sévère et thrombopénie	Effets secondaires précoces : <u>Mucite de grade 3 :</u> 100% <u>Dermatite cutanée :</u> 100% Grade 2 : 33,3% Grade 3 : 66,7% <u>Otite externe</u> 66,7% Effets secondaires tardifs : 100% - Alopecie - Leucotrichie <u>Traitement de soutien :</u> 100% - Antibiotiques - Anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens - Opioïde

Tableau XV : Récapitulatifs des 3 études utilisant des protocoles de chimio-radiothérapie à base de Carboplatine chez le chien

C. Prise en charge des carcinomes épidermoïdes buccaux en médecine humaine

Chez l'Homme, le cancer buccal représente le sixième cancer le plus fréquent à l'échelle mondiale, avec plus de 90 % des cas étant des carcinomes épidermoïdes.

Le traitement de première intention pour les carcinomes buccaux de petite taille et accessibles est la chirurgie. Cependant, pour les formes avancées, une approche multimodale est utilisée, combinant chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie.

Pour les patients éligibles au cisplatine, le traitement standard du carcinome épidermoïde buccal implique une administration à haute dose (100 mg/m² toutes les 3 semaines) ou à dose plus faible (40 mg/m² une fois par semaine), en association avec la radiothérapie.

Cette dernière est généralement administrée sur une période de 6 à 7 semaines, avec une dose totale de 66 à 74 Gy, soit 2,0 Gy par fraction quotidienne du lundi au vendredi.

Une étude rétrospective, comprenant 100 études et 18 813 participants, révèle que la chimio-radiothérapie concomitante améliore la survie globale de plus de 20 % par rapport à la radiothérapie seule. [114], [115]

V) Conclusion de la partie bibliographique

L'analyse des études bibliographiques sur les protocoles thérapeutiques pour le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux chez les chiens et les chats suggère qu'une approche multimodale, combinant radiothérapie et chimiothérapie radio-sensibilisante, offre un avantage thérapeutique par rapport à l'utilisation exclusive de l'une ou l'autre de ces modalités.

Cependant, le principal défi de ces protocoles réside dans l'optimisation des traitements afin d'obtenir une efficacité maximale tout en minimisant les effets secondaires.

Dans ce contexte, il semble pertinent de réaliser une étude rétrospective comparant les protocoles thérapeutiques pour le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux chez les chats et les chiens. Cette étude analysera les résultats de la radiothérapie seule ainsi que de son association avec une chimiothérapie radio-sensibilisante.

L'objectif de l'étude est de procéder à une analyse de survie pour évaluer l'efficacité relative des différents protocoles, leurs complications, et de comparer ces résultats avec les données existantes.

Ces études comparatives sont essentielles pour comprendre comment les différentes variables influencent la survie des patients traités par radiothérapie, que ce soit en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie concomitante.

PARTIE II : ETUDE RETROSPECTIVE ET MODELE EXPLORATOIRE

I) Étude rétrospective sur le traitement par radiothérapie par orthovoltage dans le traitement du carcinome épidermoïde de la cavité buccale chez le chat et le chien

A. Clinique de cancérologie référée, Eiffelvet

Eiffelvet est une clinique vétérinaire référée située à Paris, entièrement spécialisée dans le domaine de la cancérologie.

Depuis son ouverture en juin 2014, cette clinique offre des services d'imagerie médicale spécialisés, notamment la tomodensitométrie, ainsi que des options thérapeutiques en oncologie, incluant la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie.

La radiothérapie est administrée avec une machine à orthovoltage « XSTRAHL 300 - D3300 », émettant des rayons X de faible énergie variant de 40 kV à 300 kV, particulièrement efficace dans le traitement des tumeurs superficielles et cutanées.

La *figure 24* illustre l'unité de radiothérapie « XSTRAHL 300 - D3300 » ainsi que les applicateurs coniques associés. [116]

L'orthovoltage reste privilégié ici pour sa rentabilité et ses résultats satisfaisants en termes de contrôle local des tumeurs, malgré des effets secondaires précoces, notamment cutanés. Doté d'un montage au plafond pratique, cet équipement offre une utilisation facilitée dans des espaces restreints, supprimant ainsi la nécessité d'installations de lourds blindages.

De plus, les normes du bunker accueillant une machine à orthovoltage présentent nettement moins de contraintes que pour les accélérateurs de particules. [116], [117]

Ce choix démarque EiffelVet des autres centres de radiothérapie vétérinaire en France, qui ont opté pour les machines à mégavoltage plus adaptées pour le traitement de tumeurs profondes.

B. Étude rétrospective

1) Objectif de l'étude

Le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux est particulièrement complexe pour plusieurs raisons : leur accessibilité limitée complique une éventuelle résection chirurgicale, leur sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie est réduite, et leur progression est très rapide. Les tentatives de traitement, qu'elles soient accompagnées ou non d'une intervention chirurgicale, sont souvent décevantes. Elles sont généralement associées à un pronostic réservé et à une survie. Ainsi, la radiothérapie palliative, seule ou en association avec la chimiothérapie, semble être la thérapeutique la plus indiquée. L'objectif de la radiothérapie palliative est de soulager la douleur ou toute autre complication résultant de la tumeur, améliorant ainsi la qualité de vie des animaux. Cela est particulièrement pertinent chez les chats, chez qui la prise en charge est d'autant plus complexe en raison de leur grande sensibilité buccale, les rendant plus susceptibles à la dysorexie.

Notre étude s'intéresse donc à une approche thérapeutique par radiothérapie en monothérapie ainsi qu'à une approche multimodale associant chimiothérapie et radiothérapie de manière concomitante, dans le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux félines et canins. Cette étude rétrospective de cohorte a pour objectif principal d'analyser la survie des animaux ayant bénéficié de la radiothérapie palliative par orthovoltage. De manière complémentaire, elle vise à évaluer l'influence de la chimiothérapie concomitante sur la survie d'un échantillon de cette cohorte.

2) Matériel et méthodes

Le but de cette étude de cohorte est d'analyser la survie d'un groupe de chiens et de chats traités par radiothérapie par orthovoltage seule ou en association avec une chimiothérapie radio-sensibilisante pour un carcinome épidermoïde de la cavité buccale. L'étude a été menée à la clinique EIFFELVET à Paris spécialisée en cancérologie vétérinaire entre le 1er janvier 2018 et le 1er novembre 2023.

A. Animaux sélectionnés pour l'étude

Les chiens et les chats ayant bénéficié d'au moins une séance de radiothérapie pour un carcinome épidermoïde de la cavité buccale à la clinique EIFFELVET entre le 1er janvier 2018 et le 1er novembre 2023 ont été répertoriés à partir de la base de données de la clinique.

Chez les deux espèces, le seul critère d'inclusion était un diagnostic histologique ou cytologique confirmant la présence d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale. La présence de métastases n'était pas un critère d'exclusion.

B. Recueil de données

La collecte des données s'est déroulée à la clinique EIFFELVET en exploitant les dossiers informatiques disponibles. Les dossiers de tous les animaux traités pour un carcinome épidermoïde de la cavité buccale ont été recensés pour cette étude.

En tant que clinique de référés en oncologie, la majorité des patients la consultent principalement pour la durée de leur traitement avant de revenir chez leur vétérinaire traitant. En conséquence, le suivi post-traitement est rarement effectué, ce qui conduit fréquemment à la perte de contact avec les propriétaires. C'est pour cette raison que 52 % des dossiers ne comportaient pas de date de décès lors de la collecte des données. Nous avons donc pris contact avec les vétérinaires traitants afin d'obtenir les dates manquantes.

C. Épidémiologie

Par souci de confidentialité, les noms des propriétaires n'ont pas été relevés.

En ce qui concerne les patients, des données sur leur espèce, leur sexe et leur âge au début du traitement étaient enregistrées.

D. Clinique

Pour chaque patient, on notait la localisation, la nature histologique, ainsi que le grade et le stade clinique de la tumeur.

La présence ou l'absence d'un bilan d'extension positif, qu'il soit local, régional ou à distance, ainsi que sa localisation le cas échéant, étaient consignées.

E. Protocole thérapeutique

Comme indiqué auparavant, la radiothérapie est administrée à l'aide d'un appareil de radiothérapie orthovoltage « XSTRAHL 300 - D3300 », illustré dans la *figure 24*.

L'unité moniteur (UM) est employée pour régler la durée de l'irradiation, agissant ainsi directement sur la quantité de dose administrée.

La machine est étalonnée de telle manière à ce que 100 unités moniteur (UM) correspondent à 1 Gray (Gy) à la surface de la peau.

Le débit de dose moyen se situe autour de 250 UM/min, variant selon le filtre sélectionné.

Les applicateurs et les filtres sont choisis en fonction de la profondeur de la tumeur, de la taille de la zone à traiter, ainsi que des caractéristiques des tissus environnants.

Les applicateurs coniques, majoritairement en métal, comportent une ouverture transparente en plastique permettant d'observer la région cible sur laquelle ils sont apposés. La dose maximale est concentrée à la surface de la peau, diminuant rapidement en profondeur en fonction des énergies et des cônes applicateurs, préservant ainsi relativement les tissus plus profonds.

Le graphique de la *figure 25* illustre le rendement en profondeur de la dose en fonction du cône pour un filtre de 90 kV avec un cône de 100 cm (D). On observe une réduction de 50 % de la dose à une profondeur de 3,1 cm.

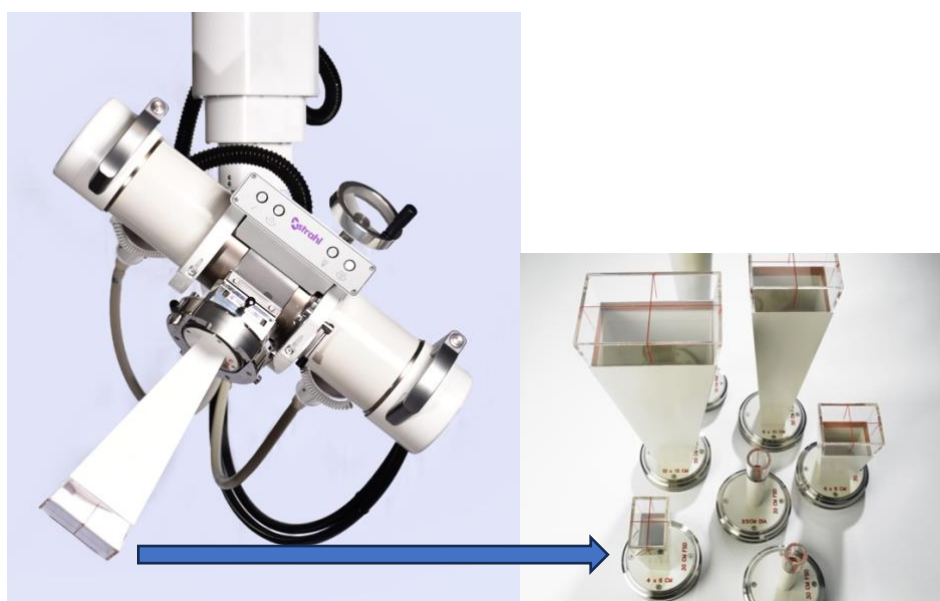


Figure 24 : Unité de radiothérapie « XSTRAHL 300 - D3300 » et applicateurs coniques associés. [116]

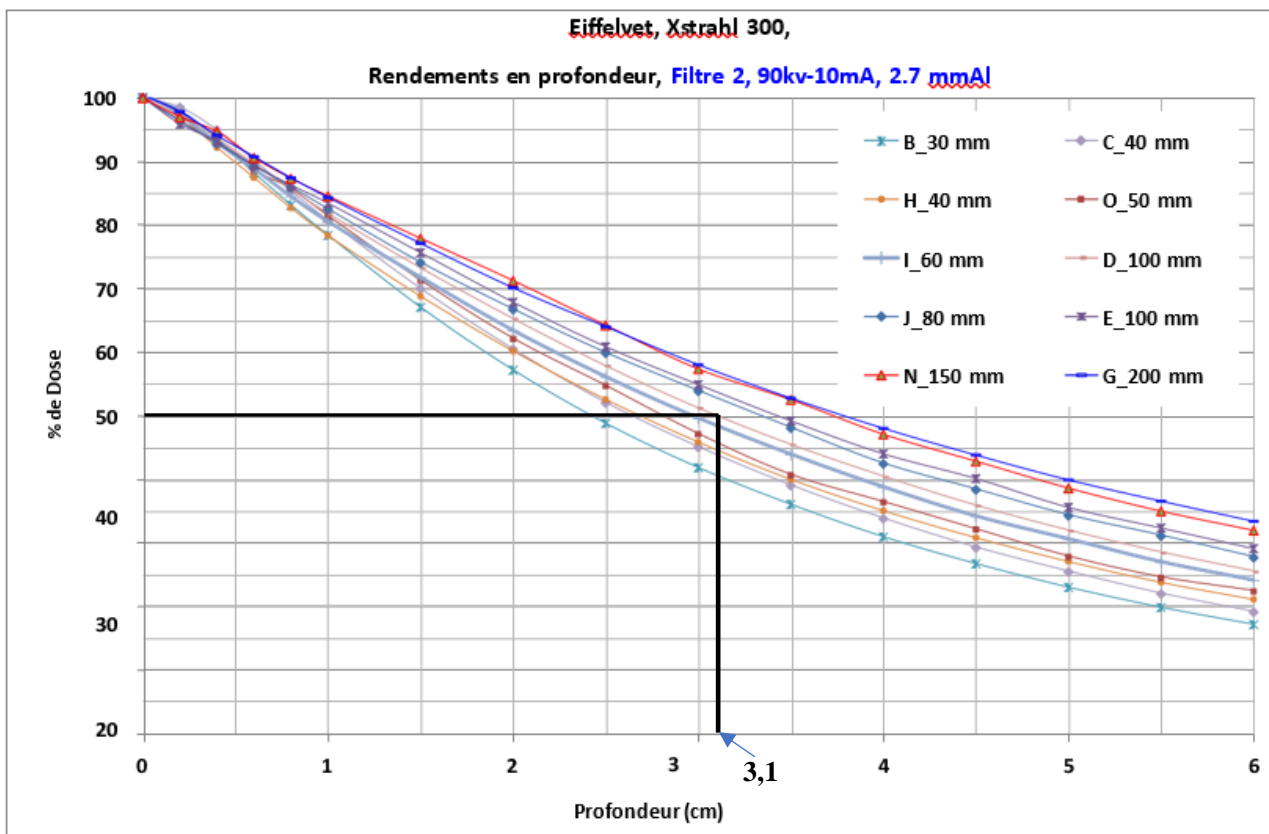


Figure 25 : Rendement en profondeur de la dose en fonction du cône pour un filtre de 90kV, EiffelVET

L'utilisation de la tomодensitométrie permet de planifier, dès la première séance, la dose à administrer à la tumeur.

À chaque session d'irradiation, l'animal est anesthésié par une induction au propofol, suivi d'un relais gazeux à l'isoflurane, garantissant une immobilité totale pendant le traitement de radiothérapie. Le placement est ajusté à l'aide de matelas de positionnement qui s'adaptent à la morphologie de l'animal, permettant ainsi un positionnement optimal en fonction de la localisation tumorale. Les organes sensibles sont protégés par des morceaux de plomb flexibles, tandis que la source est appliquée en transcutanée ou directement au niveau de la tumeur. Par exemple, pour les tumeurs amygdaliennes, l'animal est placé sur le dos, la gueule ouverte, avec des morceaux de plomb positionnés sur la langue et les mandibules, afin de diriger un faisceau directement sur l'amygdale affectée.

Les protocoles thérapeutiques pour les carcinomes épidermoïdes buccaux pouvaient être soit hypofractionnés soit hyperfractionnés, à une visée palliative ou curative, en fonction du patient et de la nature de la tumeur.

Le protocole de radiothérapie est qualifié d'hypofractionné lorsqu'il implique un nombre restreint de séances avec des fractions à doses élevées, telles que 4 séances réparties sur 28 jours avec des fractions de 8 Gy par exemple. Cela le distingue du protocole hyperfractionné qui utilise des doses moindres mais réparties sur un plus grand nombre de séances, par exemple 3 séances par semaine pendant 3 semaines avec des fractions de 3,75 Gy.

Dans la majorité des cas, en raison du stade avancé de la tumeur, la radiothérapie était administrée de manière hypo-fractionnée, avec un faible nombre de fractions, dans un but palliatif visant à améliorer la qualité de vie de l'animal. De plus, si l'état général de l'animal le permettait, que les bilans hématobiochimiques et urinaires étaient favorables, et que les propriétaires donnaient leur consentement, une chimiothérapie radio-sensibilisante à base de carboplatine était administrée simultanément.

Les schémas des *figures 26 et 27* récapitulent les protocoles de chimio-radiothérapie hypo ou hyper-fractionnés.

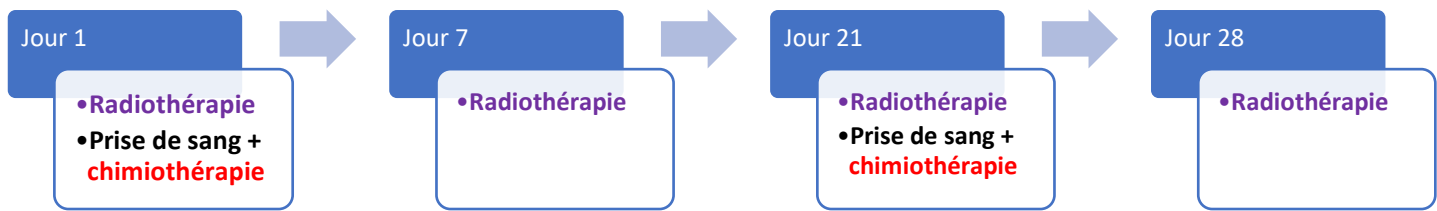


Figure 26 : Protocole de chimio-radiothérapie hypofractionné à EiffelVet

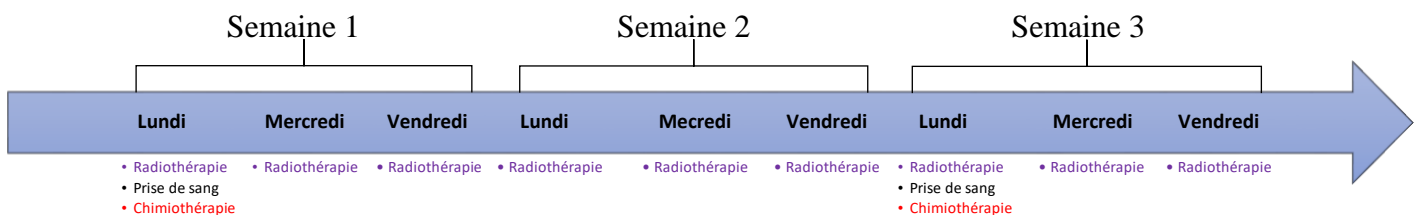


Figure 27 : Protocole de chimio-radiothérapie hyper-fractionné à EiffelVet

Cette chimiothérapie était administrée dès le premier jour de radiation, puis répétée toutes les 3 semaines au besoin, avec du carboplatine (Womastin) à une dose de 300 mg/m² pour les chiens et de 150 mg/m² pour les chats.

Une analyse sanguine est réalisée avant chaque séance afin d'ajuster le protocole si nécessaire, avec une vigilance particulière concernant l'aplasie médullaire, notamment chez les chiens porteurs de la mutation MDR1 (multi-drug-resistance).

La chimiothérapie est administrée après la radiothérapie, lorsque l'animal est complètement réveillé. L'administration se fait en voie intraveineuse lente sur 45 minutes à l'aide d'un système d'administration clos de nouvelle génération, Equashield®.

Ce dispositif de transfert en système fermé permet de protéger contre l'exposition à des médicaments potentiellement dangereux, notamment les agents de chimiothérapie.

Conformément à une réglementation de 2009 sur la bonne pratique d'utilisation des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire, les animaux sont hospitalisés pendant 24 heures après le traitement de chimiothérapie.[118]

À domicile, un plan de soutien est mis en place, incluant l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens pendant toute la durée du protocole.

De plus, un antiémétique est administré pendant une période de 4 jours après la séance de chimiothérapie.

Un jeûne préalable à la chimiothérapie, débutant jusqu'à 48 heures avant et se prolongeant jusqu'à 24 heures après, était requis pour induire la dormance des cellules digestives normales.

Cette mesure visait à réduire les effets secondaires tels que la perte d'appétit, les nausées et les vomissements.

Pour chaque patient, les données enregistrées comprenaient l'objectif du traitement ainsi que le protocole choisi, comprenant la taille et le nombre de fractions, la dose totale, ainsi que la durée du traitement pour un champ d'irradiation défini.

F. Réponse clinique et dates d'intérêt

La réponse clinique est subdivisée en quatre catégories, englobant la rémission complète ou partielle, la stabilité de la maladie ou sa progression. Cette évaluation repose sur l'évolution des signes cliniques entre le début et la fin du traitement.

La date J0 indique le début du traitement, alors que la date de l'événement se rapporte à la date de décès.

La date de décès de l'animal est relevée avec des détails précis sur les circonstances, que ce soit en lien avec l'évolution du cancer ou suite à une euthanasie décidée par les propriétaires.

La date de point correspond à la date de fin de suivi des individus soit le 1er novembre 2023.

La survie se définit donc comme la période entre la date du premier traitement et soit la date de décès, soit la date de fin de suivi dans les cas où l'animal est toujours en vie à cette date.

G. Analyse statistique des résultats

La collecte de données à la clinique de cancérologie EIFFELVET entre le 1er décembre 2017 et le 1er novembre 2023 constitue la base de l'enquête de cohorte.

L'objectif principal de cette étude est d'entreprendre une première analyse des temps de survie au sein d'un échantillon de 6 chiens et 32 chats ayant subi une radiothérapie ou chimio-radiothérapie par orthovoltage pour un carcinome épidermoïde de la cavité buccale.

Par la suite, notre attention sera dirigée vers l'étude d'expositions d'intérêt afin de tester leur corrélation statistique avec le temps médian de survie.

L'analyse de survie vise à fournir des outils statistiques permettant d'évaluer la vitesse à laquelle un événement se produit, de tester la relation statistique entre une exposition d'intérêt et la rapidité de survenue de l'événement, et de quantifier cette association statistique.

Prenons t comme le temps en mois depuis la date d'entrée dans l'étude, J_0 .

La fonction de survie $S(t)$ évalue la proportion estimée d'individus dans l'échantillon qui n'a pas encore vécu l'événement à ce moment depuis J_0 .

A l'inverse, la proportion estimée ayant présenté l'événement dans les t premiers mois après J_0 vaut $1 - S(t)$.

Cette fonction varie entre 0 et 1, et est strictement monotone avec une décroissance au cours du temps, prenant la valeur de 1 à $t = 0$.

Contrairement aux modèles mathématiques paramétriques étudiés précédemment, nous opterons ici pour des modèles non paramétriques, fondés sur des hypothèses concernant la forme de la courbe de survie.

Par conséquent, la méthode de Kaplan-Meier apparaît comme la plus appropriée pour fournir une estimation de cette courbe de survie $S(t)$ et la représenter graphiquement.

Soit t_i le temps de survie au i ème événement, D_i le nombre d'événement à t_i et N_i le nombre d'individus à risque avant ou à t_i .

Dans le cas de notre étude, l'événement étudié correspond à la survenue du décès

Le calcul de $S(t)$ par cette méthode, notée « $S_{KM}(t)$ », se réalise en deux étapes.

D'une part de l'évaluation d'une probabilité conditionnelle, à savoir la probabilité d'être encore en vie juste après t_i , en supposant que l'individu est en vie avant t_i .

D'autre part, il englobe le calcul d'une probabilité cumulée, représentant la probabilité globale d'être en vie juste après t_i .

La probabilité conditionnelle correspond au nombre d'individu à risque après t_i sachant qu'ils étaient vivants avant t_i , elle se note $Sc(t_i) = N_{i-} - D_i / N_i$

La probabilité globale correspond alors au produit des probabilités conditionnelles de l'événement à chaque instant, y compris t_i , elle se note $S_{KM}(t_i) = Sc(t_1) \times Sc(t_2) \times \dots \times Sc(t_i)$

Entre J_0 et le premier événement à t_1 , $S_{KM}(t) = 1$.

La probabilité de l'absence d'un événement à un instant t est présumée constante entre deux occurrences, ce qui justifie la forme en escalier de la courbe, où les sauts marquent les événements.

Le taux d'incidence du décès est lié à la rapidité de survenue de cet événement.

Une courbe de survie Kaplan-Meier présente une visualisation graphique de ces incidences, où une pente plus prononcée indique une occurrence plus rapide de l'événement.

Cette méthode facilite donc la comparaison visuelle des taux d'incidence entre les groupes d'intérêt.

La méthode de Kaplan-Meier permet également de comparer les courbes de survie afin de tester la corrélation statistique entre une exposition d'intérêt et l'occurrence du décès.

Les courbes de survie sont soumises à une comparaison à l'aide du test log-rank, en supposant que l'hypothèse nulle H_0 , stipulant que les deux courbes sont identiques, doit être rejetée, avec un niveau de risque d'erreur de 5% selon le test Chi^2 à 1 degré de liberté.

L'analyse statistique des résultats a été réalisée en utilisant le logiciel Microsoft Excel, tandis que les courbes de Kaplan-Meier ont été générées à l'aide du logiciel R, accessibles pour certaines sur la plateforme BiostaTGV (<https://biostatgv.sentiweb.fr>).

De plus, la comparaison des courbes a également été effectuée sur le logiciel « R ».

3) Résultats

A. Description générale

a) Épidémiologique :

La population était constituée de 38 animaux référés à la clinique EIFFELVET pour le traitement de carcinome épidermoïde de la cavité buccale.

L'échantillon de l'étude se compose de 32 chats et 6 chiens, représentant respectivement 84% et 16% de la totalité des sujets de l'étude, avec une répartition de 71% de mâles et 29% de femelles.

L'âge moyen était de 12,2 ans, avec une médiane de 12 ans et un écart-type de 3,4 ans. L'animal le plus jeune traité avait 6 ans, tandis que le plus âgé avait 19 ans.

b) Clinique :

Les données de prétraitement, comprenant la localisation de la tumeur ainsi que les extensions locales et à distance avec leurs pourcentages respectifs, sont regroupées dans le *tableau XVI*.

La dernière section du tableau fournit le stade clinique défini, évalué en fonction du système de stadification TNM, leur répartition est représentée dans le graphique en secteur de la *figure 28*.

Comme mentionné précédemment, une analyse histologique a été effectuée pour tous les animaux de l'étude.

Localisation	Nombre de cas	% de l'effectif total
Labiale	1	3%
Glande salivaire	1	3%
Jugale	1	3%
Pharyngée	1	3%
Gingivale	1	3%
Amygdales	4	11%
Maxillaire	7	18%
<i>Droit</i>	5	
<i>Gauche</i>	2	
Sublingual	8	21%
Mandibulaire	14	37%
<i>Droite</i>	7	
<i>Gauche</i>	7	
Adénomégalie	17	45%
<i>Ipsilatérale</i>	14	
<i>Controlatérale</i>	1	
<i>Bilatérale</i>	2	
Ostéolyse	4	11%
Disposant d'un bilan d'extension local	5	13%
<i>Extension orbitaire</i>	2	
<i>Extension nasale</i>	3	
Disposant d'un bilan d'extension à distance	13	34%
<i>Pulmonaire</i>	7	
<i>Hépatique</i>	3	
<i>Pulmonaire et hépatique</i>	3	
Stade TNM		
I	8	21%
II	7	18%
III	10	26%
IV	13	34%

Tableau XVI : Données cliniques pré-traitement des 38 cas de l'étude

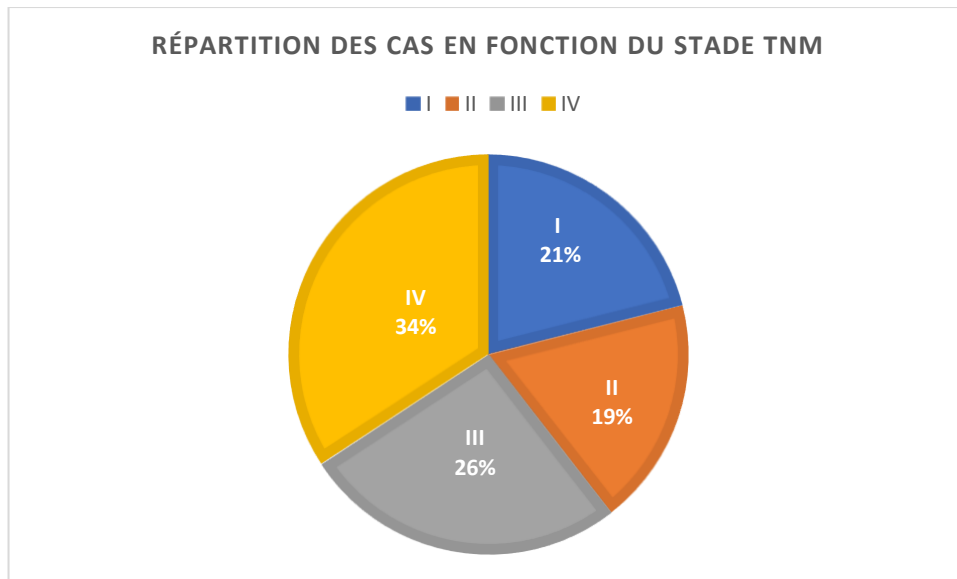


Figure 28 : Répartition des cas selon le stade clinique

c) Thérapeutique :

Pour rappel, un protocole est qualifié d'hypo-fractionné lorsqu'il nécessite un nombre limité de séances, chacune délivrant des doses élevées, tandis qu'un protocole est qualifié d'hyper-fractionné lorsqu'il implique des doses plus petites réparties sur un plus grand nombre de séances.

La répartition des protocoles sont regroupés dans le tableau XVII et la figure 29.

Protocole	Nombre de cas	% de l'effectif total
Hyperfractionné	4	11%
Hypofractionné	34	89%
Protocole hyperfractionné	Nombre de cas	% de l'effectif total
12 x 3,75 Gy	2	7%
8 + 9 x 3.75Gy	2	7%
Protocole hypofractionné	Nombre de cas	% de l'effectif total
2 x 8 Gy	5	13%
3 x 8 Gy	14	37%
4 x 8 Gy	15	39%
Protocole	Nombre de cas	% de l'effectif total
Radiothérapie	21	55%
Chimioradiothérapie	17	45%

Tableau XVII : Répartition des protocoles de radiothérapie appliquées à EIFFELVET

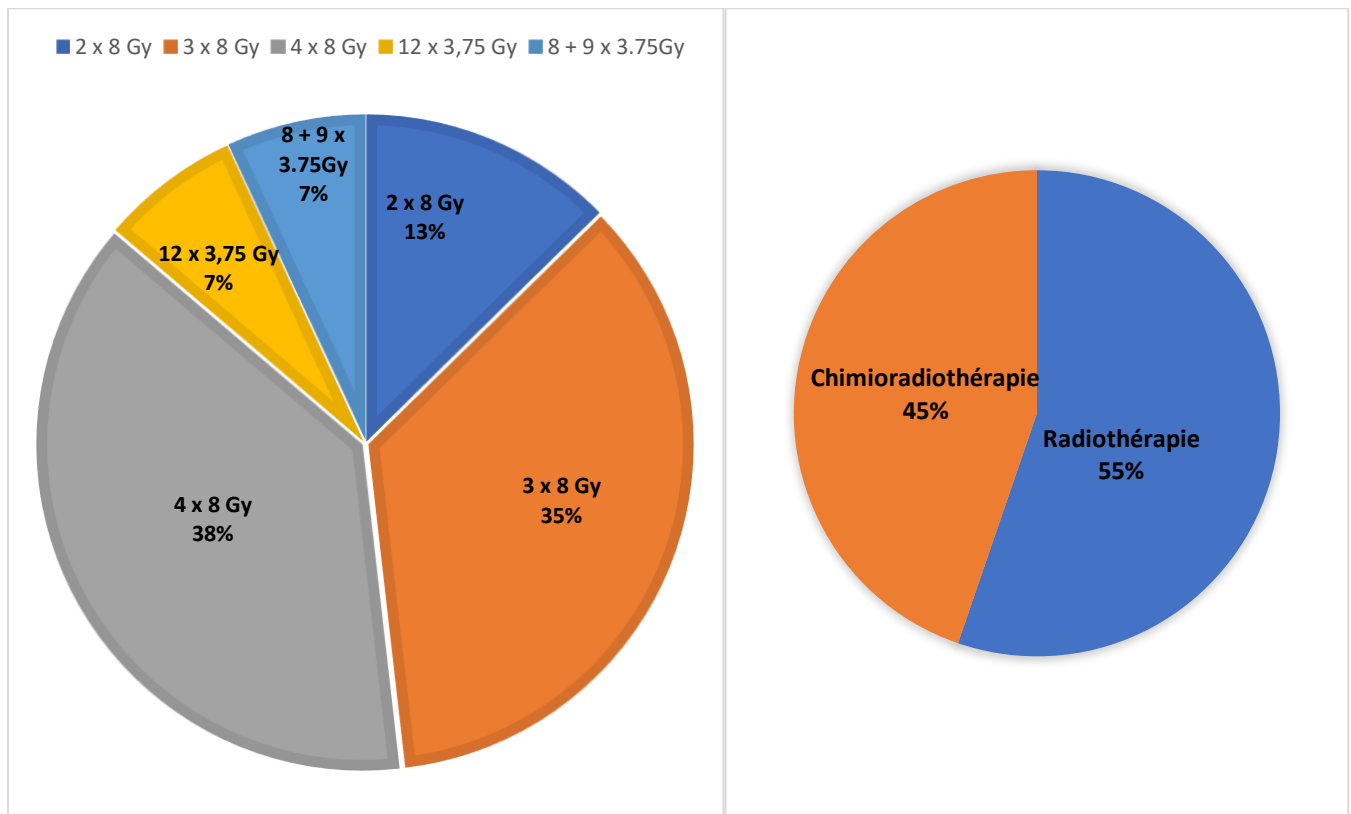


Figure 29 : Répartition des protocoles appliqués à EIFFELVET

Seulement deux patients ont reçu un traitement curatif adjuvant après la chirurgie, tandis que les autres protocoles étaient à visée palliative

Les deux protocoles à visée curative étaient adjuvants après l'exérèse de la tumeur, comprenant une radiothérapie per-opératoire de 8 Gy, suivie d'une radiothérapie post-opératoire dite hyper-fractionnée avec trois séances par semaine les lundis, mercredis et vendredis pendant une durée de trois semaines.

Les protocoles à visée palliative dit hypo-fractionnés ici impliquent généralement trois à quatre séances planifiées aux jours 0, 7, 21 et 28 au besoin, totalisant entre 24 et 32 Gy.

On anticipe généralement une amélioration durant la semaine qui suit la première ou la deuxième séance, et le nombre de séances est adapté en fonction de la réponse à la radiothérapie. Cette adaptation explique l'arrêt du traitement après seulement deux séances dans cinq cas de l'étude.

Les protocoles palliatifs hyper-fractionnés sont observés dans deux cas de notre étude, impliquant trois séances par semaine pendant quatre semaines, ce qui équivaut à un total de 12 séances et une dose totale de 45 Gy.

Enfin, simultanément au début du protocole de radiothérapie et pour potentialiser les effets des radiations ionisantes sur la tumeur, une chimiothérapie avec un dérivé du platine peut être administrée toutes les 3 semaines, généralement pour un total de 2 séances.

Les protocoles de chimio-radiothérapie comprennent une irradiation externe et une chimiothérapie palliative au Carboplatine le jour 0, suivies d'une irradiation palliative le jour 7. Une combinaison d'irradiation et de chimiothérapie est de nouveau administrée le jour 21. Si nécessaire, une séance supplémentaire d'irradiation peut être réalisée le jour 28.

Dans notre étude, 17 patients sur 38, ce qui représente 45% de l'effectif total, ont été soumis à un protocole de chimiothérapie radio-sensibilisante.

B. Analyse de survie

Dans un premier temps, nous allons examiner la survie globale de l'étude, puis identifier les expositions d'intérêt afin de déterminer s'il existe une corrélation statistique avec la rapidité de survenue de l'événement.

a) Survie globale

La durée de survie moyenne des 38 animaux étudiés s'établit à 127,21 jours équivalant à environ 4,1 mois, avec un écart type de 16,7 jours.

Les durées de survie individuelles varient de 27 jours à 447 jours avec un taux de survie à 1 an de 8%. Le suivi était disponible pour tous les animaux de l'étude.

La figure ci-dessous présente la courbe de survie des animaux de l'étude, elle entourée de courbes en pointillés représentant les limites supérieure et inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %. Cet intervalle a une probabilité de 95 % d'englober la véritable courbe de survie.

Cette courbe facilite l'interprétation du temps de survie à un moment donné, mettant particulièrement en évidence le temps de survie médian correspondant au moment où la proportion estimée d'individus décédés atteint 50%.

La médiane de survie de l'ensemble des animaux de l'étude est de **86,6 jours**.

La Courbe de Kaplan-Meier illustrant le temps de survie des 38 animaux inclus dans l'étude est représentée dans la *figure 30*.

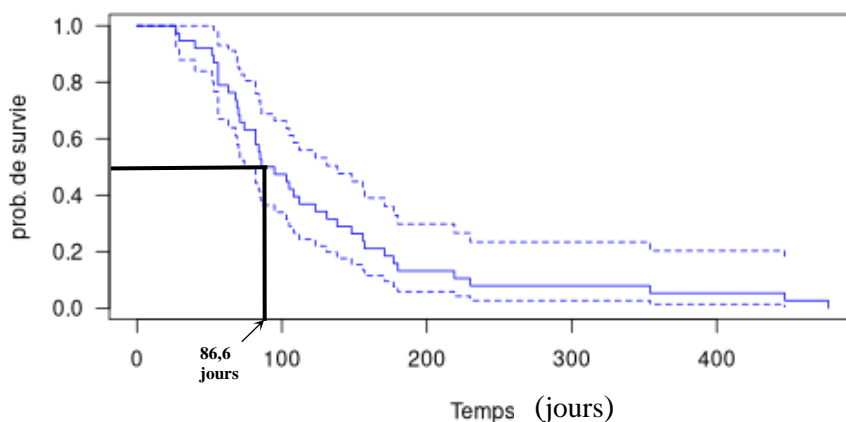


Figure 30: Courbe de survie Kaplan-Meier des 38 animaux inclus dans l'étude (BiostaTGV)

b) Radiothérapie seule

Pour les 21 animaux ayant subi un protocole de radiothérapie exclusive, la durée de survie moyenne est de 124,1 jours soit environ 4 mois, avec un écart type de 25,9 jours.

Les périodes de survie varient de 27 jours à 477 jours avec un taux de survie à 1 an de 9,5%.

La médiane de survie pour les animaux recevant uniquement de la radiothérapie est de **95,3 jours**.

La Courbe de Kaplan-Meier illustrant le temps de survie des animaux traités par radiothérapie exclusive est représentée dans la *figure 31*.

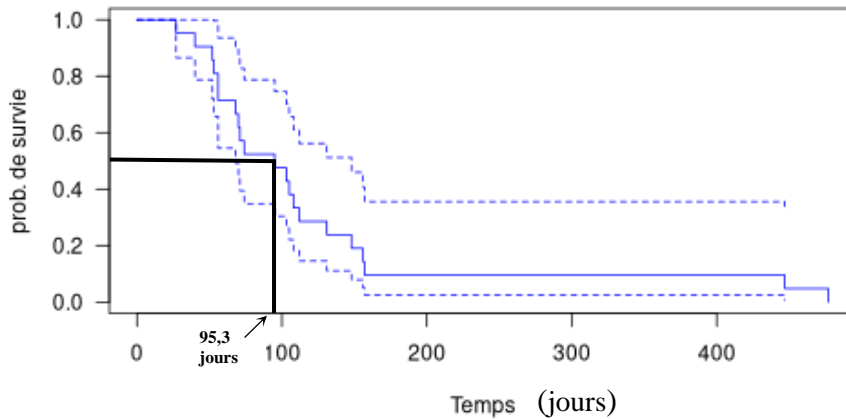


Figure 31 : Courbe de survie Kaplan-Meier des animaux traités par radiothérapie seule (BiostaTGV)

c) Chimio-radiothérapie

Pour les 17 animaux ayant subi un protocole de chimiothérapie concomitante à la radiothérapie, la durée de survie moyenne est de 131 jours soit environ 4,2 mois, avec un écart type de 20 jours.

Les périodes de survie varient de 29 jours à 354 jours, avec un taux de survie à 1 an de 0%.

La médiane de survie pour les animaux recevant de la chimio-radiothérapie est de **85,4 jours**.

La Courbe de Kaplan-Meier illustrant le temps de survie des animaux traités par chimio-radiothérapie est représentée dans la *figure 32*.

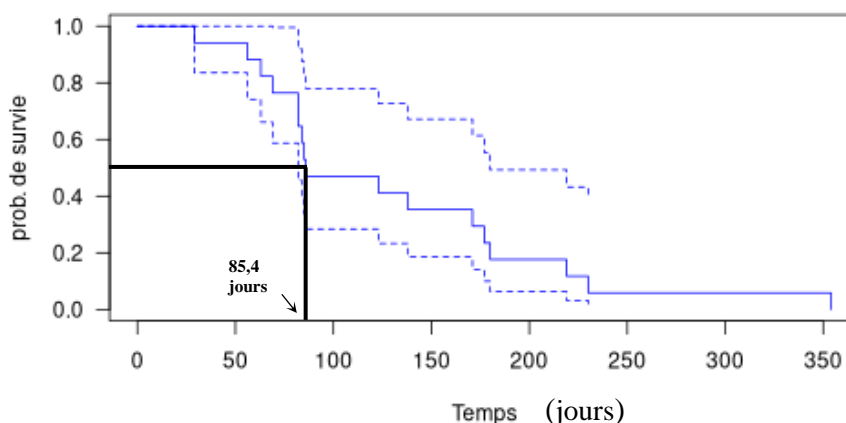


Figure 32 : Courbe de survie Kaplan-Meier des animaux traités par chimio-radiothérapie (BiostaTGV)

Nous pouvons maintenant effectuer la comparaison des courbes de survie afin d'évaluer la corrélation statistique entre une exposition d'intérêt et la rapidité de survenue de l'événement.

C. Exposition d'intérêt et comparaison des courbes de survie

Pour effectuer ces comparaisons, les expositions doivent être de nature binaire ou qualitative. Les expositions quantitatives seront transformées en variables binaires ou qualitatives en utilisant des seuils appropriés.

Pour évaluer l'association statistique entre l'exposition d'intérêt et le taux d'incidence, nous allons générer des courbes de survie Kaplan-Meier sur un graphique unique, en fonction des modalités d'exposition.

Ces courbes nous permettront de visualiser le temps de survie médian et de déterminer si les différences entre les courbes sont statistiquement significatives, en recourant au test du log-rank avec un risque d'erreur de 5%.

a) Facteurs pronostique épidémiologiques

i. Valeur pronostique de l'espèce

Parmi les 38 animaux de la cohorte, 32 sont des chats et 6 sont des chiens. La figure X ci-dessous illustre la comparaison des taux de survie entre l'espèce chat (représentée en bleu) et l'espèce chien (représentée en rouge).

L'analyse des courbes à l'aide du test log-rank révèle une statistique χ^2 (*khi-deux*) de 0,003, avec une p-valeur de 0,95.

Ces résultats ne fournissent pas suffisamment de preuves pour rejeter l'hypothèse selon laquelle les deux courbes sont identiques.

Il n'y a **pas** de différence significative de survie entre les deux espèces.

Par ailleurs, comme le met en évidence le graphique, trois chats se distinguent comme des "longs survivants", avec des durées de survie respectives de 354, 447 et 477 jours. Il convient de noter que la proportion de chats dans notre étude est sur-représentée, représentant 84% de l'effectif total.

La *figure 33* présente la courbe de Kaplan-Meier des animaux de l'étude, en fonction de l'espèce, les chats sont représentés en bleu et les chiens en rouge.

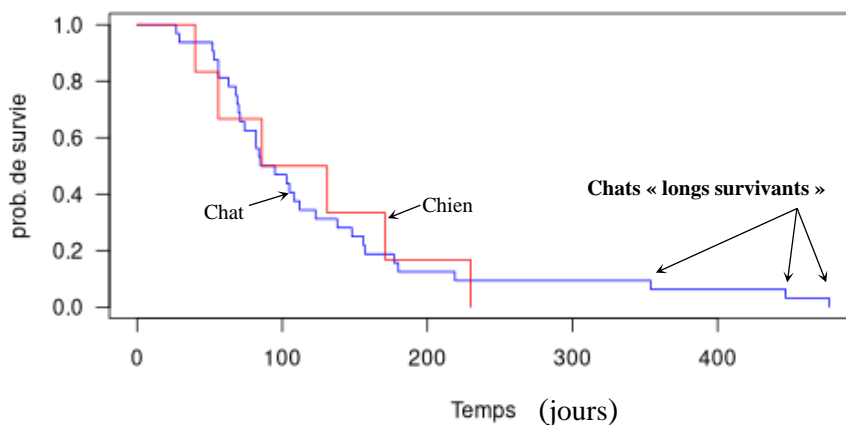


Figure 33 : Courbes de survie Kaplan-Meier des animaux de l'étude en fonction de l'espèce, ($p=0,95$) (BiostaTGV)

La répartition selon l'espèce, le temps médian de survie, le taux de survie à 1 an et les valeurs de χ^2 et de p sont récapitulés dans le *tableau XVIII*.

Espèce	Nombre de cas	Temps de survie médian (jours)	Taux de survie à 1 an (%)	Test du Log-rank	
Chat	32	90	6,2	χ^2 (khi-deux)	p-valeur
Chien	6	108,5	0	0,003	0,95

Tableau XVIII : Récapitulatif des résultats du test log-rank et des valeurs de survie en fonction de l'espèce

ii. Valeur pronostique du sexe

Au sein de la population étudiée, on recense 11 femelles et 27 mâles. La figure ci-dessous permet de comparer les courbes de survie des animaux en fonction de leur sexe.

L'analyse des courbes à l'aide du test log-rank révèle une statistique χ^2 de 1,45, avec une p-valeur de 0,23.

Ces résultats ne montrent pas de différence significative de survie entre les femelles et les mâles dans cette étude.

Le pronostic de survie chez les animaux atteints d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale, traités par radiothérapie à EIFFELVET, ne semble donc pas être influencé par le sexe des individus dans cette série.

Il n'y a **pas** de différence significative de survie entre les deux sexes.

Par ailleurs, comme le met en évidence le graphique, trois individus de sexe mâle se distinguent comme des "longs survivants", avec des durées de survie respectives de 354, 447 et 477 jours. Il convient de noter que la proportion de mâles dans notre étude est sur-représentée, représentant 71% de l'effectif total.

La *figure 34* illustre la courbe de Kaplan-Meier des animaux de l'étude, en fonction du sexe, les femelles sont en rouge et les mâles en bleu.

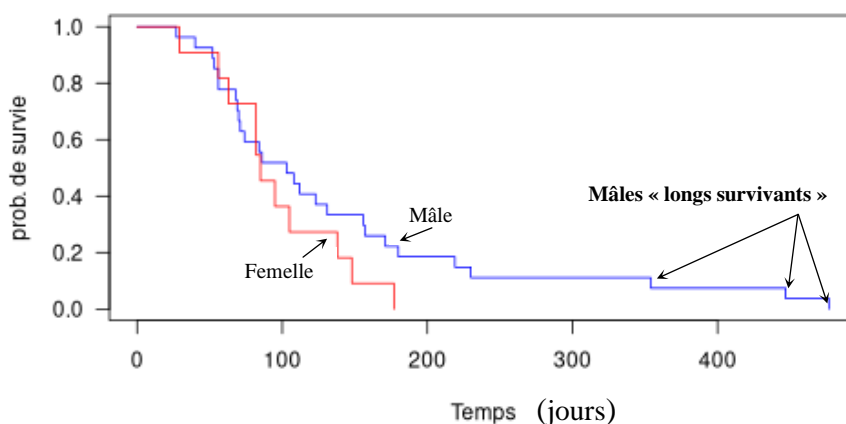


Figure 34 : Courbes de survie Kaplan-Meier des animaux de l'étude en fonction du sexe, ($p=0,23$) (BiostaTGV)

La répartition le sexe des individus, le temps médian de survie, le taux de survie à 1 an et les valeurs de χ^2 et de p sont récapitulés dans le *tableau XIX*.

Sexe	Nombre de cas	Temps de survie médian (jours)	Taux de survie à 1 an (%)	Test du Log-rank	
Femelle	11	85	0	χ^2 (khi-deux)	p-valeur
Mâle	27	103	7,4	1,45	0,23

Tableau XIX : *Récapitulatif des résultats du test log-rank et des valeurs de survie en fonction du sexe des individus*

iii. Valeur pronostique de l'âge au traitement

Comparons maintenant les courbes de survie en fonction de l'âge des individus au début du traitement. Les participants sont répartis en deux catégories : ceux dont l'âge est inférieur à la moyenne, fixée à 12,2 ans, et ceux dont l'âge est supérieur à cette moyenne. Aucun animal n'a été traité à l'âge de 12,2 ans.

Le test du log-rank révèle une statistique χ^2 de 0,15 avec une p-valeur de 0,7, ne montrant ainsi aucune différence significative dans notre échantillon entre les courbes de survie selon l'âge au traitement, au risque d'erreur $\alpha=0,05$.

L'âge ne semble pas jouer un rôle déterminant en tant que facteur pronostique pour la survie des animaux présentant un carcinome épidermoïde de la cavité buccale traités par radiothérapie à EIFFELVET.

Il n'y a **pas** de différence significative de survie selon l'âge des animaux au moment du traitement.

Les individus aux durées de survie les plus longues, soit 447 et 477 jours, avait respectivement 11 ans et 18 ans au début du traitement.

La *figure 35* illustre la courbe de Kaplan-Meier pour les animaux de l'étude, en fonction de l'âge au traitement : ceux de moins de 12,2 ans sont représentés en bleu, et ceux de 12,2 ans ou plus en rouge.

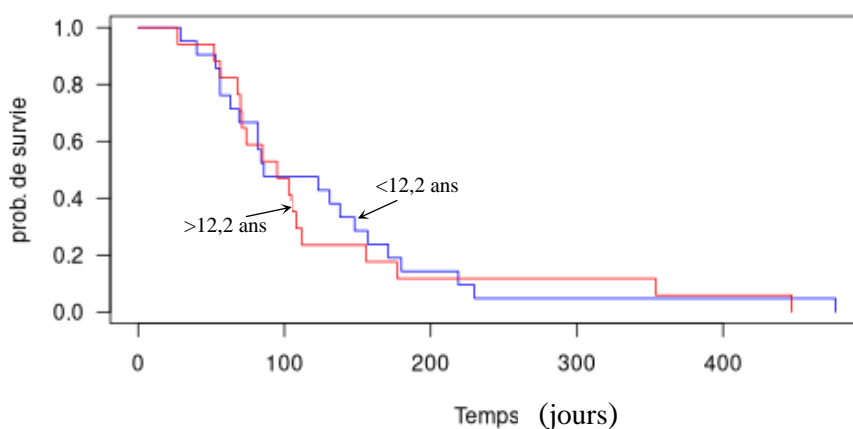


Figure 35 : *Courbes de survie Kaplan-Meier des animaux de l'étude en fonction de l'âge au traitement, (p=0,7) (BiostaTGV)*

La répartition des cas selon l'âge, le temps médian de survie, le taux de survie à 1 an et les valeurs de χ^2 et de p sont récapitulés dans le *tableau XX*.

Âge (années)	Nombre de cas	Temps de survie médian (jours)	Taux de survie à 1 an (%)	Test du Log-rank	
<12,2	21	86	4,8	χ^2 (khi-deux)	p-valeur
>12,2	17	95	5,9	0,15	0,7

Tableau XX : Tableau récapitulatif des résultats du test log-rank et des valeurs de temps et de taux de survie en fonction de l'âge des individus

Passons maintenant en revue les facteurs cliniques et leur potentiel pronostique.

b) Facteurs pronostique clinique

i. Localisation tumorale

Des tests Log-rank ont été effectués en se basant sur les localisations les plus fréquentes de la tumeur dans la cavité buccale.

Les *figure 36 à 41* illustrent les courbes de Kaplan-Meier pour les animaux de l'étude, en fonction de la localisation tumorale.

Les résultats de ces tests, ainsi que les temps de survie médians extraits des courbes de Kaplan-Meier, sont récapitulés dans le *tableau XXI*.

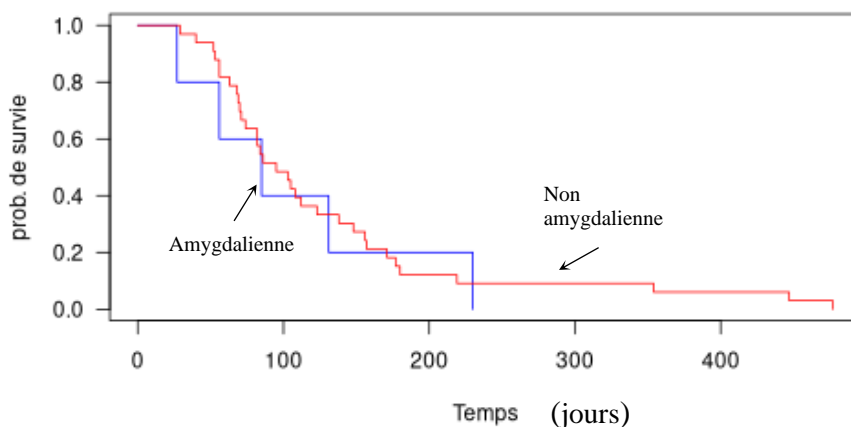


Figure 36 : Courbes de survie Kaplan-Meier des animaux de l'étude en fonction de la localisation amygdalienne (bleu) ou non (rouge) de la tumeur dans la cavité buccale (p=0,7)

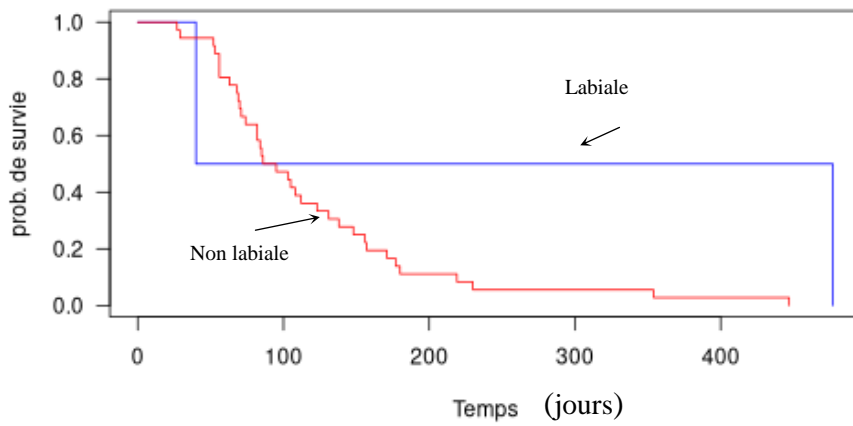


Figure 37: Courbes de survie Kaplan-Meier des animaux de l'étude en fonction de la localisation labiale (bleu) ou non (rouge) de la tumeur dans la cavité buccale ($p=0,16$)

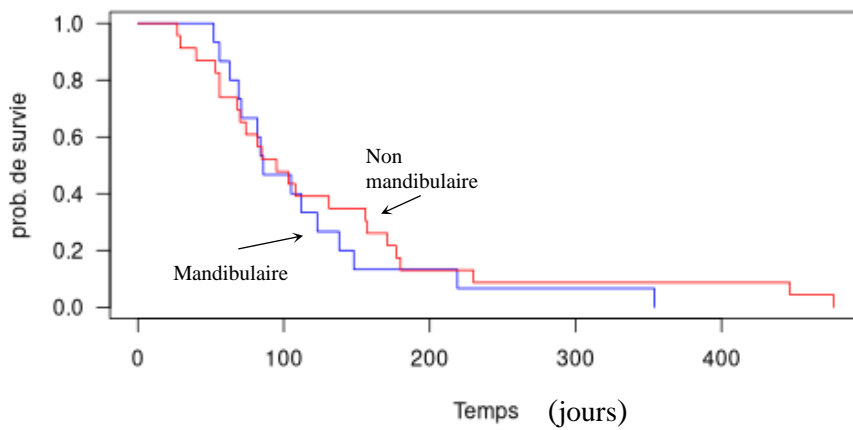


Figure 38 : Courbes de survie Kaplan-Meier des animaux de l'étude en fonction de la localisation mandibulaire (bleu) ou non (rouge) de la tumeur dans la cavité buccale ($p=0,56$)

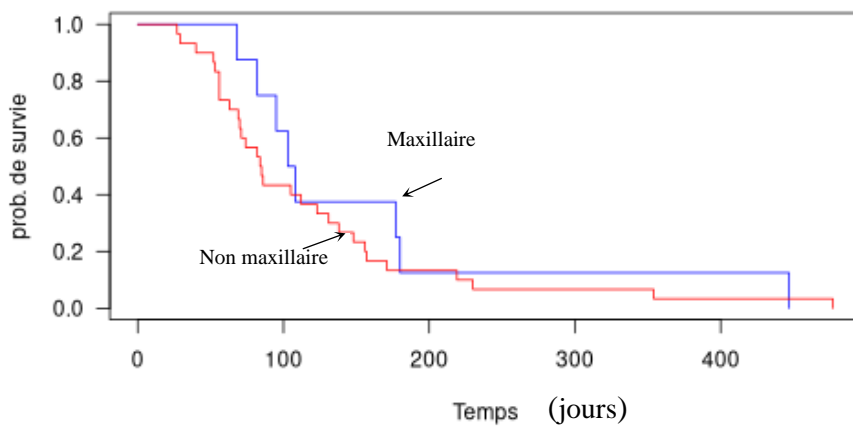


Figure 39 : Courbes de survie Kaplan-Meier des animaux de l'étude en fonction de la localisation maxillaire (bleu) ou non (rouge) de la tumeur dans la cavité buccale ($p=0,56$)

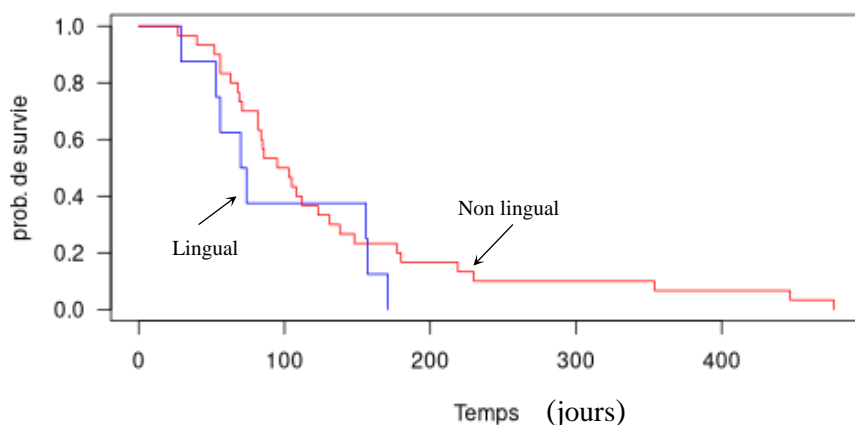


Figure 40: Courbes de survie Kaplan-Meier des animaux de l'étude en fonction de la localisation linguale (bleu) ou non (rouge) de la tumeur dans la cavité buccale ($p=0,3$)

La répartition des cas selon la localisation de la tumeur, le temps médian de survie, le taux de survie à 1 an et les valeurs de χ^2 et de p sont récapitulés dans le tableau XXI.

Localisation		Nombre de cas	Temps de survie médian (jours)	Taux de survie à 1 an (%)	Test du Log-rank	
Amygdalienne	Oui	5	85	0	χ^2 (khi-deux)	p-valeur
	Non	33	95	6		
Linguale	Oui	8	72	0	χ^2 (khi-deux)	p-valeur
	Non	30	95	6,7		
Mandibulaire	Oui	15	86	0	χ^2 (khi-deux)	p-valeur
	Non	23	95	87		
Maxillaire	Oui	8	105,5	12,5	χ^2 (khi-deux)	p-valeur
	Non	30	84,5	3,3		
Labiale	Oui	2	258,5	50	χ^2 (khi-deux)	p-valeur
	Non	36	95	28		

Tableau XXI : Récapitulatif des résultats du test log-rank et des valeurs de survie en fonction de la localisation de la tumeur

Les analyses du test de Logrank n'ont donc révélé **aucune** association significative entre la localisation de la tumeur dans la cavité buccale et la survie des animaux de l'étude.

Nous avons ensuite séparé la localisation de la tumeur au sein de la cavité buccale en deux parties la région rostrale, comprenant les incisives, les canines ainsi que les pré-molaires en opposition à la région caudale comprenant les molaires et les structures caudales à celles-ci.

La *figure 41* permet de comparer les courbes de survie des animaux en fonction de l'emplacement de la tumeur dans la cavité buccale, qu'il soit rostral (en rouge) ou caudal (en bleu).

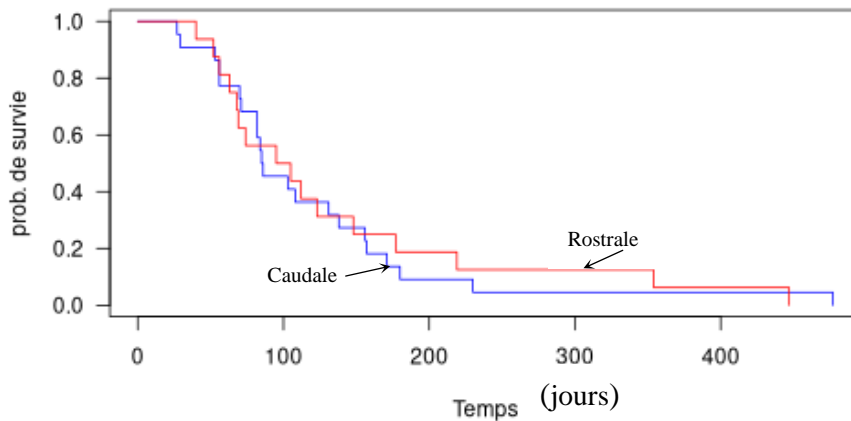


Figure 41: *Courbes de survie Kaplan-Meier des animaux de l'étude en fonction de la localisation dans la cavité buccale (p=0,86)*

La répartition des cas selon la localisation de la tumeur dans la cavité buccale, le temps médian de survie, le taux de survie à 1 an et les valeurs de χ^2 et de p sont récapitulés dans le *tableau XXII*.

Localisation	Nombre de cas	Temps de survie médian (jours)	Taux de survie à 1 an (%)	Test du Log-rank	
Rostrale	16	100	6,2	χ^2 (khi-deux)	p-valeur
Caudale	22	85,5	4,5	0,03	0,86

Tableau XXII : *Récapitulatif des résultats du test log-rank et des valeurs de survie en fonction de la localisation de la tumeur dans la cavité buccale des individus*

Aucune différence significative de survie selon la localisation rostrale ou caudale de la tumeur n'est mise en évidence dans notre échantillon.

ii. Bilan d'extension local et à distance

L'infiltration métastatique des ganglions lymphatiques loco-régionaux à l'initialisation du traitement a également été considérée comme une exposition d'intérêt à examiner. Cependant, le test Log-rank, avec une statistique χ^2 de 0,2 et une p-valeur de 0,6, et dont la comparaison des courbes est illustrée ci-dessous, ne suggère pas que l'infiltration tumorale loco-régionale soit un facteur pronostique négatif.

La présence d'un bilan d'extension locale ou à distance positif n'a **pas** été révélé comme étant un facteur pronostic significatif de survie des animaux inclus dans notre étude.

Les courbes de survie associées sont représentées dans les *figures 42 et 43*.

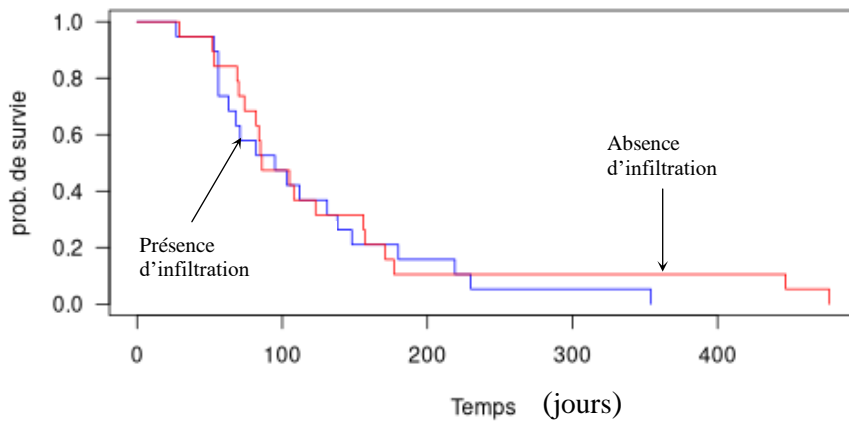


Figure 42: Courbes de survie Kaplan-Meier des animaux de l'étude en fonction de la présence (bleu) ou non (rouge) d'infiltration métastatique loco-régionale à l'initiation du traitement ($p=0,6$)

La répartition des cas selon la présence ou non d'adénomégalie loco-régionale à l'initiation du traitement, le temps médian de survie, le taux de survie à 1 an et les valeurs de χ^2 et de p sont récapitulés dans le *tableau XXIII*.

Infiltration loco-régionale	Nombre de cas	Temps de survie médian (jours)	Taux de survie à 1 an (%)	Test du Log-rank	
Présence	19	95	0	χ^2 (khi-deux)	p-valeur
Absence	19	86	10,5	0,2	0,6

Tableau XXIII : Récapitulatif des résultats du test log-rank et des valeurs de survie en fonction de la présence ou non d'infiltration métastatique loco-régionale à l'initiation du traitement

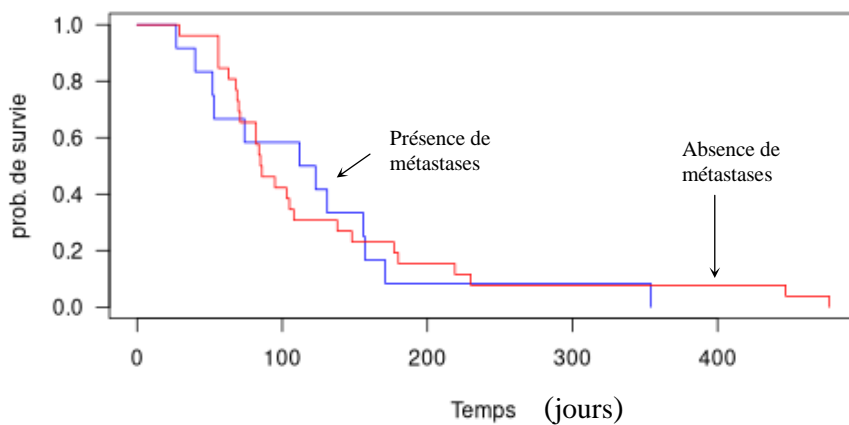


Figure 43: Courbes de survie Kaplan-Meier des animaux de l'étude en fonction de la présence (bleu) ou non (rouge) de métastase à distance à l'initiation du traitement ($p=0,8$)

La répartition des cas selon la présence ou non de métastases à distance à l'initiation du traitement, le temps médian de survie, le taux de survie à 1 an et les valeurs de χ^2 et de p sont récapitulés dans le tableau XXIV.

Métastases	Nombre de cas	Temps de survie médian (jours)	Taux de survie à 1 an (%)	Test du Log-rank	
Présence	12	117,5	0	χ^2 (khi-deux)	p-valeur
Absence	26	85,5	7,7	0,08	0,8

Tableau XXIV : Récapitulatif des résultats du test log-rank et des valeurs de de survie en fonction de la présence ou non de métastase à distance à l'initiation du traitement

iii. Stade clinique au traitement

Les stades cliniques ont été attribués selon les bilans d'extension locaux, régionaux et à distance, en suivant la classification TNM proposée par l'OMS pour les carnivores domestiques [35]

Les courbes de survie de Kaplan-Meier ont été tracées et des tests log-rank ont été réalisés pour chaque stade, sans révéler de différence significative de survie entre les différents stades.

Le stade clinique TNM ne constitue **pas** un facteur pronostique négatif dans notre échantillon.

Les courbes de survie des animaux de l'étude en fonction du stade clinique sont tracées dans la *figure 44*.

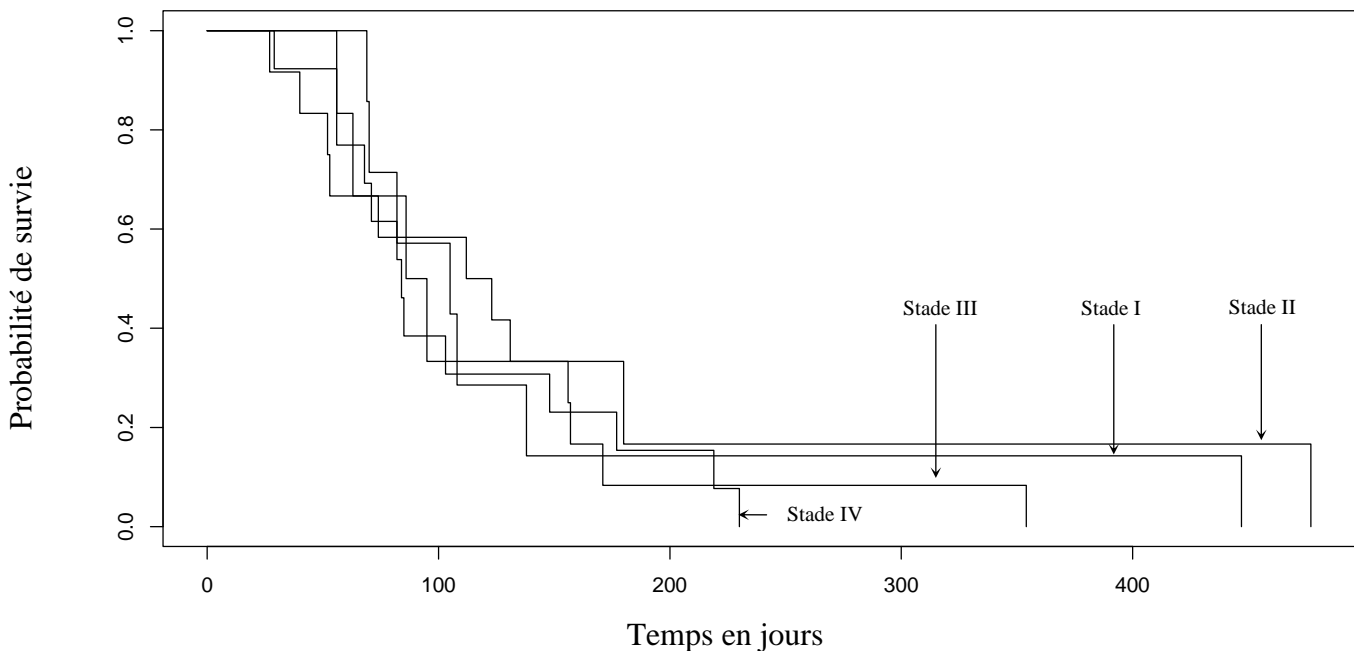


Figure 44: Courbes de survie Kaplan-Meier en fonction du stade clinique (graphique par logiciel R)

La cohorte a été répartie en deux groupes selon le stade I/II et III/IV, leur survie a été comparée avec le test log-rank, la répartition des cas dans les deux groupes, le temps médian de survie, le taux de survie à 1 an et les valeurs de χ^2 et de p sont récapitulés dans le *tableau XXV*.

Stade clinique	Nombre de cas	Temps de survie médian (jours)	Taux de survie à 1 an (%)	Test du Log-rank	
I et II	13	95	15,4	χ^2 (khi-deux)	p-valeur
III et IV	25	85	0	0,7	0,4

Tableau XXV : *Récapitulatif des résultats du test log-rank et des valeurs de temps et de taux de survie en fonction du stade clinique*

La *figure 45* illustre la comparaison des courbes de survie en fonction du stade clinique, avec les stades I et II représentés en bleu et les stades III et IV en rouge.

On observe que les deux longs survivants appartiennent au groupe des stade I et II.

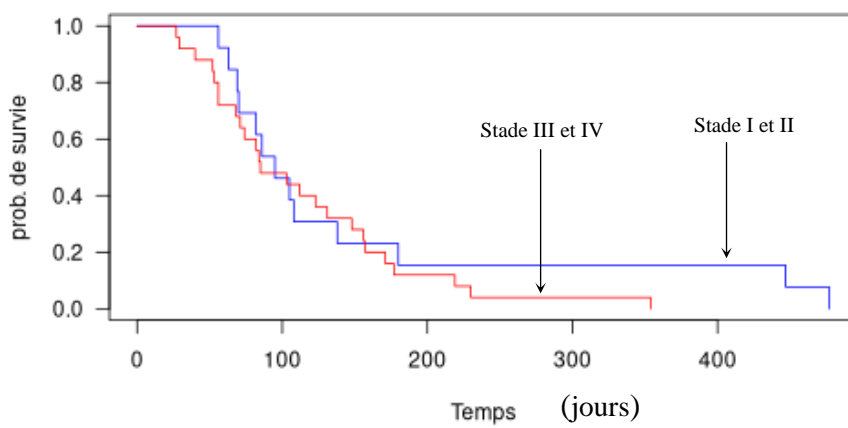


Figure 45: *Courbes de survie Kaplan-Meier en fonction du stade clinique, I et II (bleu) ou III et IV (rouge) (p=0,4)*

c) Facteurs pronostiques thérapeutiques

Nous allons à présent entreprendre la comparaison des protocoles thérapeutiques en tant que facteur pronostique pour la médiane de survie des animaux de l'étude.

i. Protocoles de radiothérapie

Nous pouvons par comparer les courbes de survie entre les protocoles hyperfractionnés, qui incluent plusieurs fractions à doses réduites pour une dose totale allant de 41,75 à 45 Gy, et les protocoles hypofractionnés, qui utilisent un nombre réduit de fractions avec des doses plus élevées pour une dose totale de 16 à 32 Gy.

Le test du log-rank révèle une statistique χ^2 de 0,02 avec une p-valeur de 0,9, ne montrant ainsi aucune différence significative dans notre échantillon entre les courbes de survie au risque d'erreur $\alpha=0,05$.

Il n'y a **pas** de différence significative de survie selon le protocole de traitement dans notre cohorte.

Par ailleurs, comme le met en évidence le graphique, les trois animaux se distinguant comme des "longs survivants", avec des durées de survie respectives de 354, 447 et 477 jours ont reçu un protocole

hypofractionné. Il convient de noter que les protocoles hypofractionnés sont surreprésentés dans notre étude, constituant 89,5% de l'effectif total.

La *figure 46* montre les courbes de survie en fonction du protocole, avec le protocole hyperfractionné en bleu et le protocole hypofractionné en rouge.

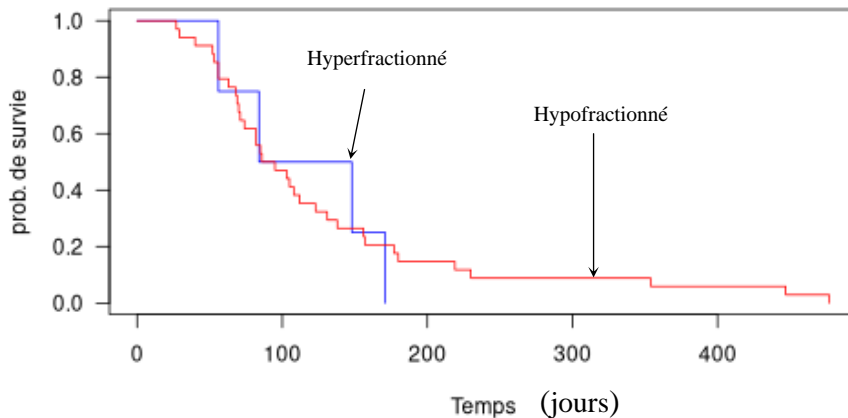


Figure 46: *Courbes de survie Kaplan-Meier des animaux de l'étude en fonction du protocole hyperfractionné (bleu) ou hypofractionné (rouge) (p=0,9)*

La répartition des cas selon la stratégie de traitement, le temps médian de survie, le taux de survie à 1 an et les valeurs de χ^2 et de p sont récapitulés dans le *tableau XXVI*.

Protocole	Nombre de cas	Temps de survie médian (jours)	Taux de survie à 1 an (%)	Test du Log-rank	
Hyperfractionné	4	117,5	0	χ^2 (khi-deux)	p-valeur
Hypofractionné	34	90,5	5,9	0,02	0,9

Tableau XXVI : *Récapitulatif des résultats du test log-rank et des valeurs de temps et de taux de survie en fonction du protocole de radiothérapie*

Ensuite, une analyse comparative peut être effectuée sur l'ensemble des protocoles hypo-fractionnés puis sur les protocoles hyperfractionnés

a. Protocoles hypo-fractionnés

Les courbes de survie de Kaplan-Meier ont été tracées et les test log-rank réalisés pour chaque protocole palliatif hypo-fractionné, sans mettre en évidence de disparité significative concernant la survie des animaux de l'étude.

Il n'y a **pas** de différence significative de survie entre les protocoles hypofractionnés dans notre cohorte.

Par ailleurs, comme le met en évidence le graphique, les trois animaux se distinguant comme des "longs survivants", avec des durées de survie respectives de 354, 447 et 477 jours ont reçu un protocole hypofractionné avec au moins 3 fractions de 8 Gy.

Les courbes de survie en fonction du protocole hypofractionné sont représentés dans la *figure 47*.

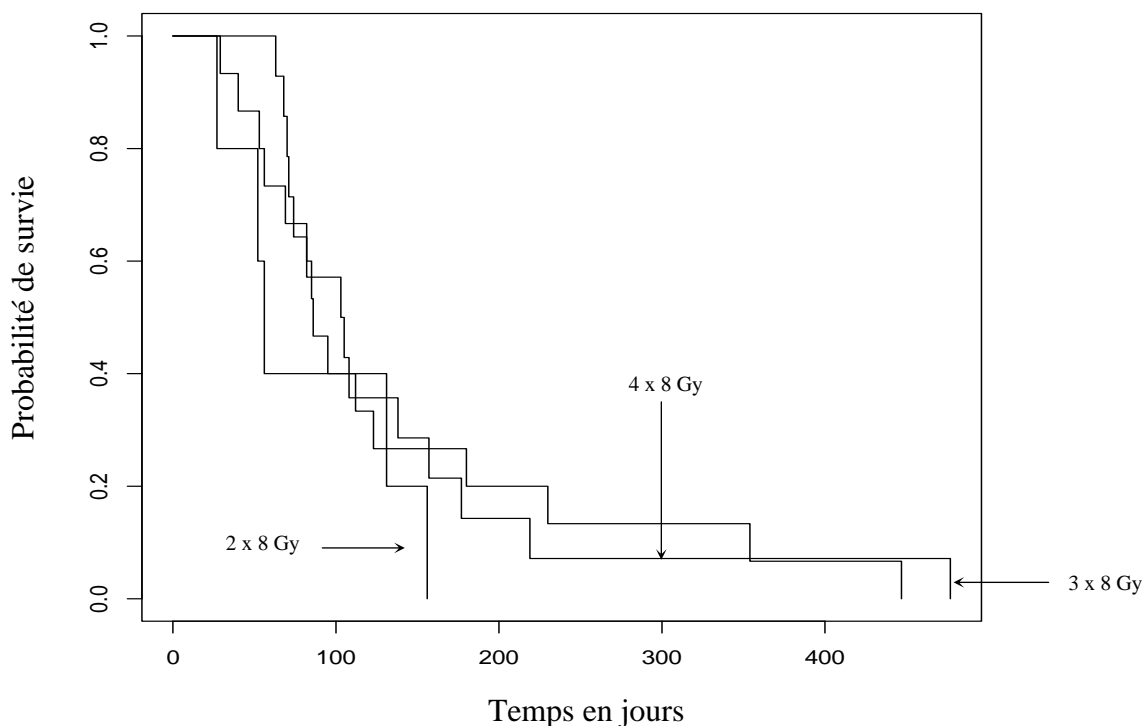


Figure 47: Courbes de survie Kaplan-Meier des animaux de l'étude en fonction du protocole hypofractionné (graphique par logiciel R)

La répartition des cas selon le protocole hypofractionné, le temps médian de survie, le taux de survie à 1 an et les valeurs de χ^2 et de p sont récapitulés dans le *tableau XXVII*.

Protocole hypofractionné	Nombre de cas	Temps de survie médian (jours)	Taux de survie à 1 an (%)
2 x 8 Gy	5	56	0
3 x 8 Gy	14	104	7,1
4 x 8 Gy	15	86	6,7

Tableau XXVII : Récapitulatif des valeurs de temps et de taux de survie en fonction du protocole de radiothérapie hypofractionné

b. Protocoles hyper-fractionnés

La représentation des courbes de survie des deux protocoles hyperfractionnés et les test log-rank associés ont été réalisés, sans mettre en évidence de disparité significative concernant la survie des animaux de l'étude entre les différents protocoles hyperfractionnés.

Il n'y a **pas** de différence significative de survie entre les protocoles hyperfractionnés dans notre cohorte.

Cependant il est à noter que parmi ces 4 cas, deux ont subi une chirurgie avant une radiothérapie adjuvante à visée curative avec un protocole de 8 + 9 x 3,75 Gy.

Les courbes de survie en fonction du protocole hyperfractionné sont représentés dans la *figure 48*.

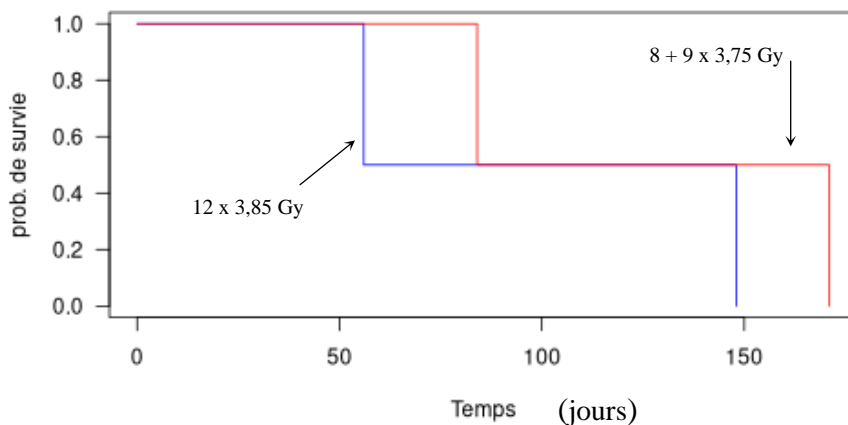


Figure 48: *Courbes de survie Kaplan-Meier des animaux de l'étude en fonction du protocole 12 x 3,75 (bleu) ou 8 + 9 x 3,75 Gy (rouge) (p=0,4)*

La répartition des cas selon le protocole hyperfractionné, le temps médian de survie, le taux de survie à 1 an et les valeurs de χ^2 et de p sont récapitulés dans le *tableau XXVIII*.

Protocole hyperfractionné	Nombre de cas	Temps de survie médian (jours)	Taux de survie à 1 an (%)	Test du Log-rank	
				χ^2 (khi-deux)	p-valeur
12 x 3,75 Gy	2	102	0	0,6	0,4
8 + 9 x 3,75Gy	2	127,5	0		

Tableau XXVIII : *Récapitulatif des valeurs de temps et de taux de survie en fonction du protocole de radiothérapie hyperfractionné*

ii. Ajout de chimiothérapie concomitante

Enfin, nous avons confronté les courbes de survie des animaux de l'étude ayant subi une radiothérapie exclusive à celles des animaux ayant suivi une chimio-radiothérapie. L'objectif était d'évaluer l'impact de l'ajout de la chimiothérapie concomitante sur la survie des animaux dans le cadre de notre recherche, qui représente l'objectif principal de la thèse.

La visualisation graphique des courbes est présentée dans la *figure 49*.

Les résultats du test log-rank ne montrent aucune différence significative dans la survie des animaux de notre cohorte lorsque la chimiothérapie radiosensibilisante est intégrée aux protocoles de radiothérapie.

Il n'y a **pas** de différence significative de survie entre les protocoles de radiothérapie exclusive et chimio-radiothérapie dans notre cohorte

On remarque que les deux animaux ayant présenté une durée de survie supérieure à un an ont reçu un protocole de radiothérapie exclusif.

La répartition des cas selon la stratégie de traitement, le temps médian de survie, le taux de survie à 1 an et les valeurs de χ^2 et de p sont récapitulés dans le *tableau XXIX*.

Protocole	Nombre de cas	Temps de survie médian (jours)	Taux de survie à 1 an (%)	Test du Log-rank	
				χ^2 (khi-deux)	p-valeur
Radiothérapie	21	95	9,5	0,3	0,6
Chimioradiothérapie	17	86	0		

Tableau XXIX : *Récapitulatif des résultats du test log-rank et des valeurs de temps et de taux de survie en fonction de l'ajout ou non de chimiothérapie concomitante*

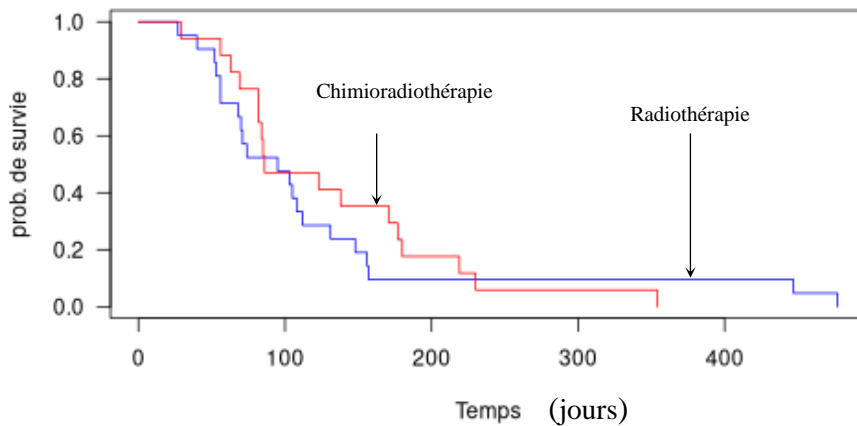


Figure 49: Courbes de survie Kaplan-Meier des animaux de l'étude en fonction du protocole de radiothérapie (bleu) ou de chimioradiothérapie (rouge) ($p=0,6$)

Nous avons effectué la même analyse de survie en ne prenant en compte que les protocoles hypofractionnés.

a. Comparaison des protocoles hypofractionnés avec ou sans chimiothérapie concomitante

Les courbes de survie pour les protocoles palliatifs hypofractionnés par radiothérapie exclusive ou chimio-radiothérapie ont été générées, et les résultats du test log-rank ainsi que les données de survie sont synthétisés dans le *tableau XXX*. La visualisation graphique des courbes est présentée dans la figure 50.

Les résultats du test log-rank ne montrent aucune différence significative dans la survie des animaux de notre cohorte lorsque la chimiothérapie radiosensibilisante est intégrée aux protocoles de radiothérapie hypofractionné.

Il n'y a **pas** de différence significative de survie entre les protocoles de radiothérapie hypofractionnée exclusive et chimio-radiothérapie dans notre cohorte

Protocole hypofractionné	Nombre de cas	Temps de survie médian (jours)	Taux de survie à 1 an (%)	Test du Log-rank	
Radiothérapie	20	84,5	10	χ^2 (khi-deux)	p-valeur
Chimioradiothérapie	14	104,5	0	0,5	0,5

Tableau XXX : Tableau récapitulatif des résultats du test log-rank et des valeurs de temps et de taux de survie en fonction de l'ajout ou non de chimiothérapie concomitante aux protocoles hypofractionnés

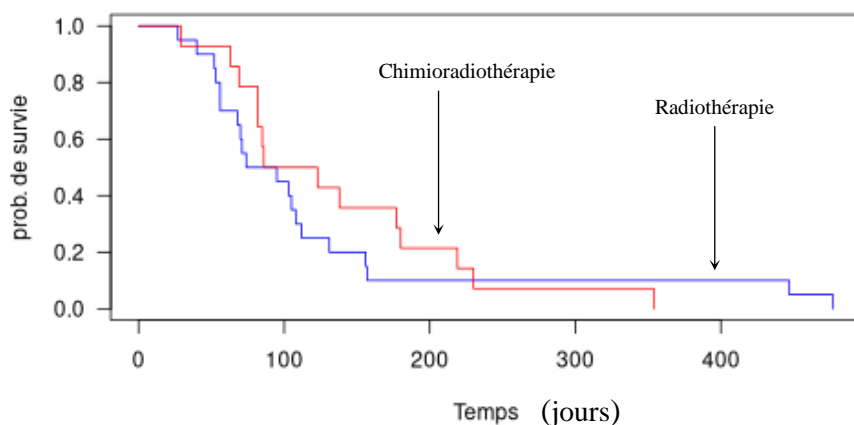


Figure 50: Courbes de survie Kaplan-Meier en fonction du protocole hypofractionné exclusif (bleu) ou avec chimiothérapie concomitante (rouge) ($p=0,5$)

Nous pouvons donc affirmer que dans le cadre de notre étude, l'ajout de la chimiothérapie concomitante n'a **pas** montré d'impact significatif sur la survie des animaux de notre cohorte.

4) Synthèse des résultats statistiques

Les résultats de notre étude, évalués à l'aide du test du log-rank avec un niveau de risque $\alpha = 0,05$, n'ont révélé **aucune** différence significative entre les courbes de survie Kaplan-Meier en fonction des variables examinées.

5) Complications post traitement

Tous les animaux ont présenté des effets secondaires après le traitement, notamment une dysorexie allant jusqu'à l'anorexie dans 55 % des cas de l'étude, ainsi que la présence de ptyalisme ou d'hématémèse par saignements buccaux dans 16 % des cas.

Tous les animaux de l'étude ont reçu des traitements symptomatiques, avec l'utilisation d'anti-inflammatoires dans 95 % des cas et d'antalgiques dans 13 % des cas pour gérer ces complications.

Aucune complication tardive n'a été relevée pendant la période de suivi.

Les effets secondaires ainsi que les traitements symptomatiques sont résumés dans les tableaux XXXI à XXXIII.

La figure 51 illustre des graphiques comparant les complications et les traitements en fonction du protocole appliqué à EIFFELVET.

Effet secondaires aigus	% de l'effectif total
Alopécie, dermatite	8%
Mucite buccale	8%
Dysphagie, dysorexie, anorexie	55%
<i>Ptyalisme</i>	16%
<i>Hématémèse</i>	16%
Traitement de soutien	% de l'effectif total
Anti-inflammatoires	95%
<i>Non stéroïdiens</i>	87%
<i>Stéroïdiens</i>	8%
Antibiotiques	29%
Antalgiques	13%

Tableau XXXI : Récapitulatif des complications et traitement post-traitement chez l'ensemble des animaux

Effets secondaires	Radiothérapie exclusive	Chimio-radiothérapie
Alopécie, dermatite	10%	6%
Mucite buccale	14%	12%
Dysphagie, dysorexie, anorexie	70%	60%
<i>Ptyalisme</i>	20%	12%
<i>Hématémèse</i>	24%	6%

Tableau XXXII : Comparaison des complications post-traitement selon le protocole

Traitement de soutien	Radiothérapie exclusive	Chimio-radiothérapie
Anti-inflammatoires	90%	100%
<i>Non stéroïdiens</i>	90%	82%
<i>Stéroïdiens</i>	0%	12%
Antibiotiques	38%	18%
Antalgique	19%	6%

Tableau XXXIII : Comparaison des traitement symptomatiques post-traitement selon le protocole

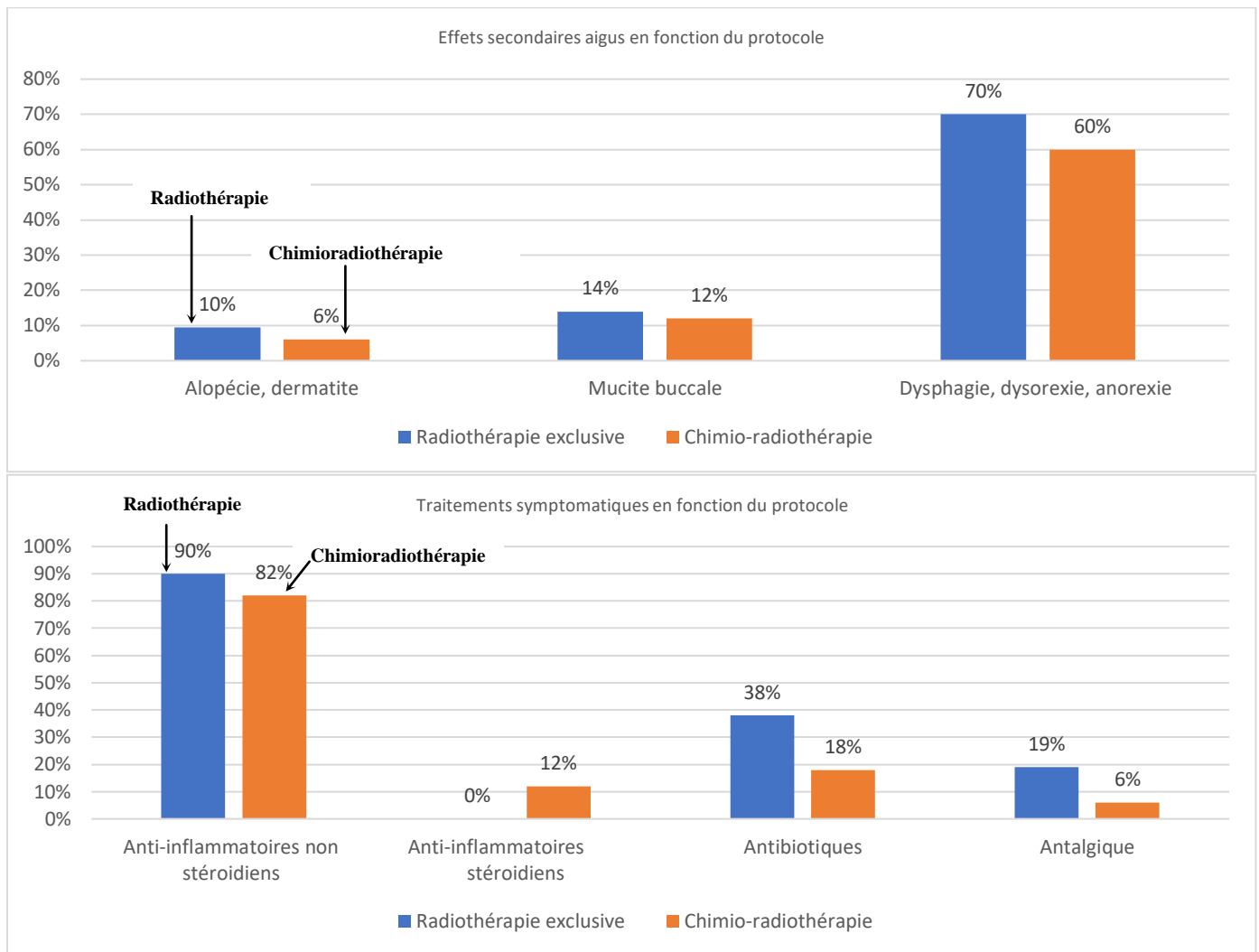


Figure 51 : Graphiques comparant les complications et traitements selon le protocole appliqué à EIFFELVET

Pour comparer la répartition des effets secondaires et des traitements symptomatiques selon le protocole utilisé, un test du khi-deux a été réalisé avec un risque d'erreur de 5 %, sans mise en évidence de différence significative.

Il n'y a pas de différence significative dans la répartition des complications ni dans l'utilisation de traitements symptomatiques entre le groupe recevant une chimiothérapie concomitante et celui traité uniquement par radiothérapie seule.

L'ajout de chimiothérapie concomitante n'entraîne **pas** une augmentation significative des effets secondaires ni une utilisation plus importante de médicaments dans notre cohorte

Les résultats des tests sont récapitulés dans le *tableau XXXIV*.

Effet secondaire	p-value	Médicaments	p-value
Alopécie, dermatite	0,67	AINS	0,46
Mucite buccale	0,82	Corticoïdes	0,1
Dysphagie, dysorexie	0,4	Antibiotiques	0,16
		Antalgiques	0,2

Tableau XXXIV : Résultats du test khi-deux avec un risque d'erreur de 5%

C. Discussion

1) Récolte de données

Il convient de noter que la clinique d'oncologie EIFFELVET, à partir de laquelle les données de l'étude ont été extraites, est la seule clinique en France proposant l'ajout de chimiothérapie radio-sensibilisante aux protocoles de radiothérapie.

Cette étude rétrospective avait pour dessein de comparer la survie de la population ayant reçu un traitement par radiothérapie par orthovoltage avec les données disponibles dans la littérature.

2) Confrontation à la littérature

A. Comparaison à deux protocoles de radiothérapie exclusive hypo-fractionnés à visée palliative

Nous pouvons comparer les résultats obtenus pour les animaux de notre cohorte traités par radiothérapie exclusive hypo-fractionnée avec les études mentionnées précédemment utilisant un protocole similaire.

Ainsi, pour l'étude comparative de survie chez les chats, nous pouvons nous référer aux études de *Bregazzi et al.*, réalisée en 2001, et celle de *Sabhlock et al.*, en 2014.

Pour les chiens, nous pouvons comparer nos résultats à ceux de l'étude de *Mosca et al.*, en 2021.

Ces trois études avaient pour objectif d'évaluer les effets palliatifs de ces protocoles dans le traitement de carcinomes épidermoïdes buccaux. [73],[71], [72]

a) Caractéristiques épidémiologiques :

i. Espèce

Les trois études se concentrent chacune sur une seule espèce à la fois. Dans l'étude de *Bregazzi et al.*, 7 chats ont été inclus, tandis que celle de *Sabhlock et al.*, a impliqué 9 chats. L'étude de *Mosca et al.*, quant à elle, a porté sur 13 chiens. En comparaison, dans notre étude, 17 chats et 3 chiens ont reçu un protocole de radiothérapie hypo-fractionnée.

L'étude multi-espèces peut induire une interprétation erronée des résultats de survie en raison de la variabilité entre espèces et des biais de sélection, surtout en raison de la prédominance de chats dans notre cohorte. Un biais de sélection se traduit par une représentation inadéquate de la population d'intérêt, susceptible d'altérer l'association observée entre le traitement administré et la survie.

Par ailleurs, il convient de noter qu'aucune différence significative de survie n'a été observée entre les deux espèces dans notre cohorte.

ii. Sexe

Dans notre cohorte, les mâles sont largement représentés, avec une proportion de 88 % chez les chats et 67 % chez les chiens. L'étude de *Bregazzi et al.* a montré que 57,2 % des chats étaient des mâles, tandis que dans celle de *Sabhlock et al.*, ce chiffre était de 44,4 %. Enfin, dans l'étude de *Mosca et al.*, la proportion de chiens mâles s'élevait à 54 %. La prédominance de mâles dans notre cohorte suggère un biais de sélection, qui n'est pas présent dans les deux autres études. Par ailleurs, il convient de noter qu'aucune différence significative de survie n'a été observée entre les deux sexes dans notre cohorte.

iii. Age

Dans l'étude de *Sabhlock et al.*, l'âge médian des chats était de 14 ans, avec une fourchette allant de 6 à 21 ans. En revanche, dans l'étude de *Bregazzi et al.*, l'âge variait de 13 à 18 ans, avec un âge médian de 15 ans, similaire à celui des chats de notre cohorte, qui est également de 15 ans, avec une plage allant de 6 à 19 ans. Par ailleurs, il convient de noter qu'aucune différence significative de survie n'a été observée selon l'âge des animaux de notre cohorte.

L'âge médian des chiens dans l'étude de *Mosca et al.* était de 10 ans, avec une plage allant de 6 à 13 ans, comparable à 11 ans dans notre cohorte, avec des plages allant de 8 à 12 ans.

Les caractéristiques épidémiologiques sont récapitulées dans le *tableau XXXV*.

Etude	Nombre de chat	% de mâle	Age médian (années)
<i>Sabhlock et al</i>	9	44,4	14
<i>Bregazzi et al</i>	7	57,2	15
<i>EiffelVet</i>	17	88	15

Etude	Nombre de chien	% de mâle	Age médian (années)
<i>Mosca et al,</i>	13	54	10
<i>EiffelVet</i>	3	67	11

Tableau XXXV : *Tableau récapitulatif des caractéristiques épidémiologiques des études et de notre cohorte*

b) Caractéristiques Cliniques :

i. Localisation

Dans l'étude de *Sabhlock et al.*, les tumeurs étaient principalement localisées au niveau de la mandibule dans 55,5 % des cas, au niveau sublingual dans 22,2 % des cas, et au niveau maxillaire dans 11,1 % des cas. En comparaison, dans notre cohorte, nous avons observé une répartition plus homogène avec des pourcentages de 29 %, 29 % et 24 % respectivement.

Quant à l'étude de *Bregazzi et al.*, elle a révélé que 86 % des chats présentaient une tumeur mandibulaire.

Concernant les chiens, selon l'étude de *Mosca et al.*, 69 % des chiens avaient une tumeur maxillaire, tandis que le reste présentait une tumeur mandibulaire. En revanche, dans notre cohorte, les localisations étaient principalement amygdaliennes, représentant 67 % des cas.

Nous constatons donc une disparité dans la localisation des tumeurs buccales, les études montrant une prédominance des tumeurs mandibulaires et maxillaires, contrairement à notre cohorte où la majorité des tumeurs sont amygdaliennes. Cette disparité pourrait introduire un biais de confusion en raison de la variabilité du comportement biologique des tumeurs et de leur réponse potentielle au traitement. Encore une fois, nous pouvons souligner qu'aucune différence significative de survie n'a été observée entre les différentes localisations tumorales au sein de notre cohorte.

ii. Stade clinique

Les deux études sur les chats n'ont pas réalisé de stadification en raison du stade déjà très avancés de la maladie chez ces animaux. Dans notre cohorte, 41 % des chats étaient au stade IV, 24% au stade III, un pourcentage identique au stade I, tandis que 12 % étaient au stade II.

Dans l'étude de *Mosca et al.*, 46 % des chiens étaient au stade III, 38 % au stade II et 15 % au stade I. En revanche, dans notre cohorte, 67% des chiens recevant ce protocole étaient au stade IV.

Cette disparité dans les stades cliniques constitue un facteur de confusion, car les animaux en phase avancée sont plus susceptibles de recevoir un traitement palliatif, contrairement à ceux en phase plus précoce. Cela complique la distinction entre les effets secondaires réels du traitement et les complications liées à la progression des tumeurs. En effet, le pronostic se détériore à mesure que la maladie progresse, impactant directement la survie des patients.

c) Caractéristiques Thérapeutiques :

À la différence de la radiothérapie par orthovoltage utilisée dans le cadre d'EIFFELVET, la radiothérapie dans les trois études a été administrée à l'aide d'un accélérateur linéaire de 6 MV. Les débits de doses atteignent alors environ 400 UM/min, nettement plus élevés que ceux de l'orthovoltage, qui avoisinent les 250 UM/min.

Dans les trois études, les animaux ont reçu une radiothérapie palliative de 8 Gy par séance, administrée hebdomadairement pendant 3 semaines pour les chats et 4 pour les chiens, atteignant ainsi une dose totale minimale de 24 Gy et 32 respectivement.

Ces protocoles sont similaires aux protocoles hypofractionnés de notre cohorte.

d) Survie

Pour les chats de notre étude, les protocoles hypo-fractionnés avec radiothérapie exclusive affichent une médiane de survie de **95** jours, une moyenne de 131 jours, et une plage de survie allant de 27 à 447 jours. Cette courbe de survie n'est **pas** significativement différente à celle des chats étudiés par *Sabhlock et al.*, qui rapportent des temps de survie médians et moyens de **113** et 157 jours respectivement. En revanche, l'étude de *Bregazzi et al.*, qui présente des résultats plus courts, rapporte une médiane de survie de **60** jours pour les 7 chats étudiés, avec une plage de survie allant de 42 à 97 jours et une moyenne de $63 \pm 8,4$ jours. Cette survie est significativement inférieure à celle observée dans notre cohorte ainsi que dans celle de *Sabhlock et al.*, avec des valeurs de p de 0,02 et 0,0008, et des valeurs du khi-deux de 5,2 et 11 respectivement.

La médiane de survie des chats observée dans l'étude de *Bregazzi et al.* est **significativement inférieure** à celle rapportée dans l'étude de *Sabhlock et al.* ainsi que dans notre cohorte.

Pour les chiens de notre étude, la médiane de survie est de **56** jours, avec une moyenne de 75,7 jours et une plage allant de 40 à 131 jours. La courbe de survie associée est significativement inférieure à ceux rapportés dans l'étude de *Mosca et al.*, qui indiquent une médiane de survie de **188** jours, une moyenne de 324,1 jours, et une plage de 60 à 1095 jours. Un test log-rank, avec une p-value de 0,03, confirme la différence significative entre les deux courbes de survies.

La médiane de survie des chiens observée dans l'étude de *Mosca et al.* est **significativement supérieure** à celle rapportée dans notre cohorte.

Ainsi, bien que les résultats de l'étude de *Bregazzi et al.* soient inférieurs à ceux observés dans notre cohorte, les études de *Sabhlock et al.* et de *Mosca et al.* montrent des résultats plus favorables pour les protocoles de **radiothérapie hypofractionnée**.

Les caractéristiques cliniques et les données de survie sont récapitulées dans le *tableau XXXVI*.

Etude	Localisation mandibulaire (%)	Stade clinique IV (%)	Temps de survie médian (jours)	Temps de survie moyen (jours)
<i>Sabhlock et al</i>	55,5	100	113	157
<i>Bregazzi et al</i>	86	100	60	63
<i>EiffelVet</i>	29	41	95	131
Etude	Localisation maxillaire / amygdalienne (%)	Stade clinique III / IV (%)	Temps de survie médian (jours)	Temps de survie moyen (jours)
<i>Mosca et al,</i>	69 / 0	46 / 0	188	324,1
<i>EiffelVet</i>	0 / 67	33 / 67	53,7	75,7

Tableau XXXVI : *Tableau récapitulatif des données clinique et de survie des études et de notre cohorte*

Les courbes de survie et les diagrammes de survies sont représentés dans les figures 52 à 54.

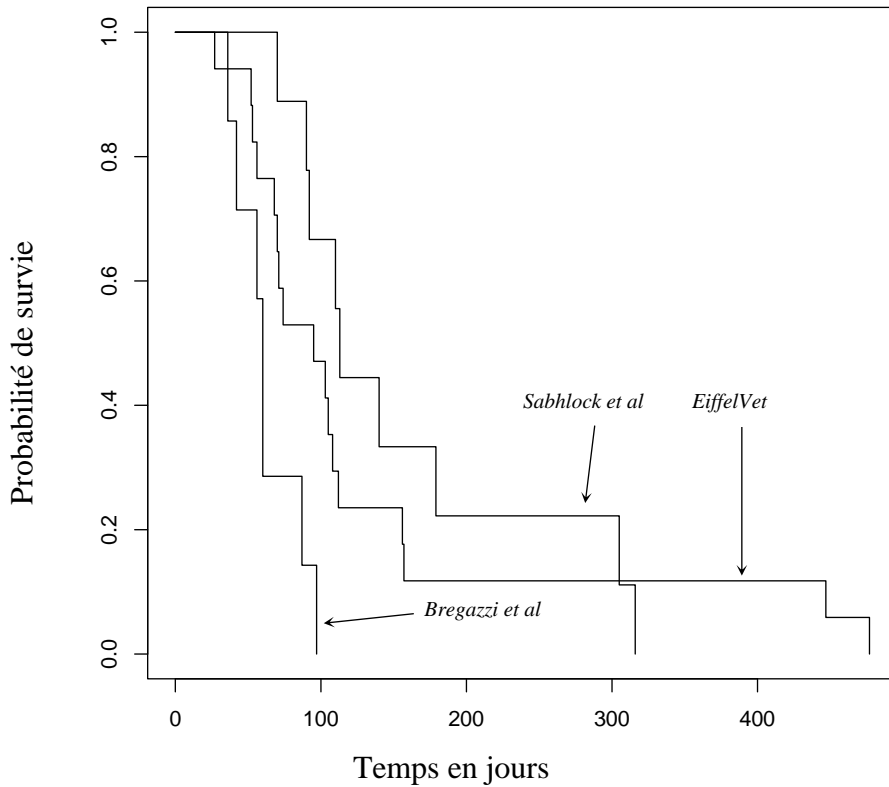


Figure 52: Courbes de survie Kaplan-Meier des animaux recevant un protocole hypofractionné selon l'étude (graphique par logiciel R)

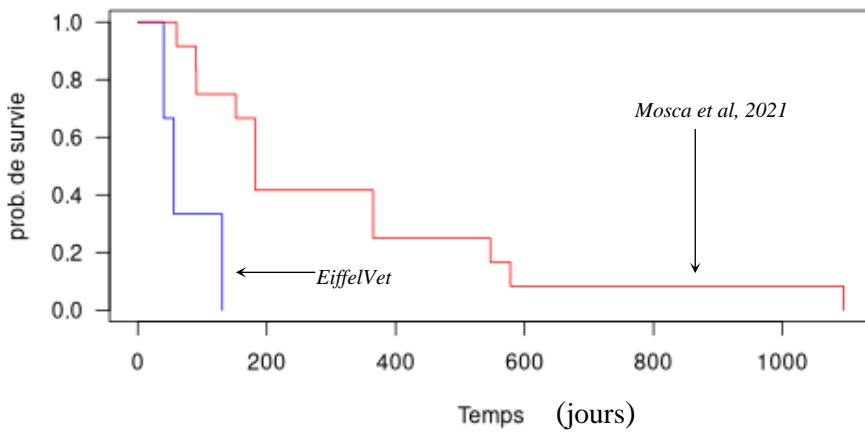


Figure 53: Comparaison des courbes de survie Kaplan-Meier illustrant le temps de survie dans notre cohorte (bleu) et celle de l'étude de Mosca et al (rouge) (Khi-deux=8,8 et p=0,03)

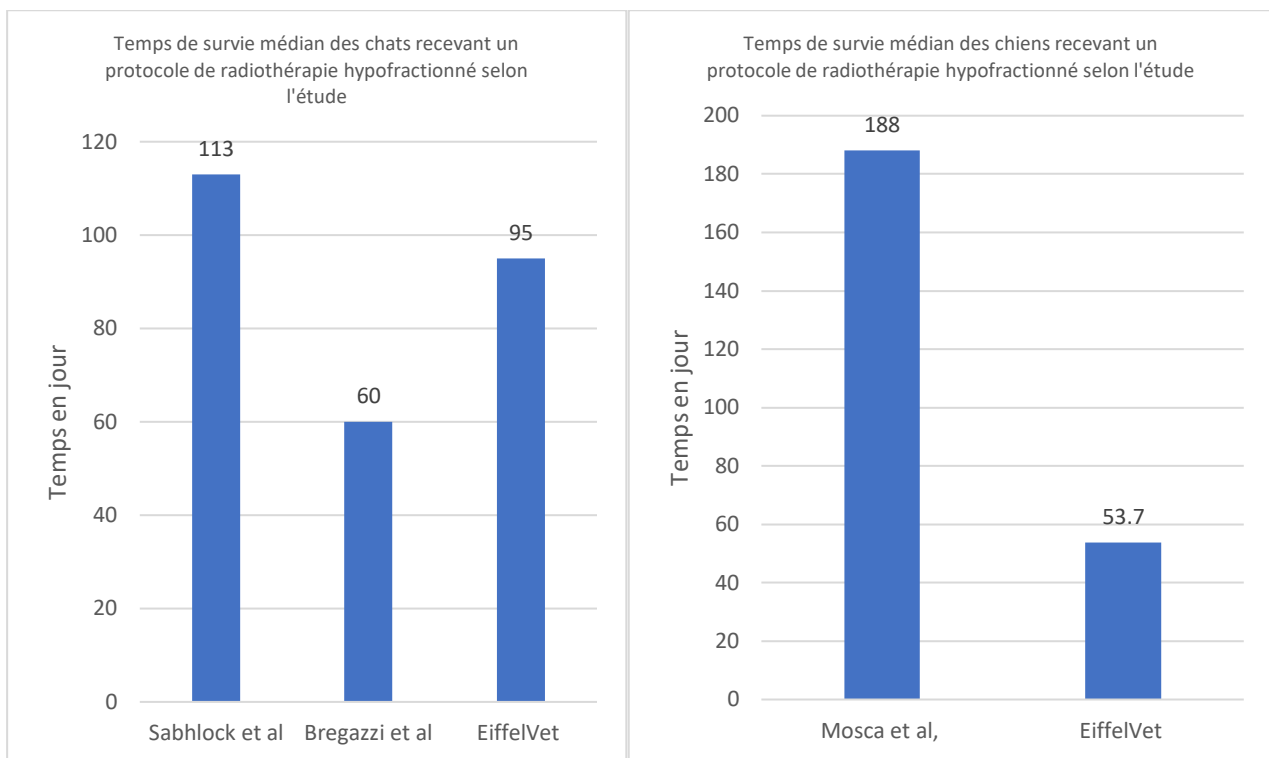


Figure 54 : Diagrammes comparatifs des temps de survie médian des chats (gauche) et des chiens (droite) recevant un protocole de radiothérapie hypofractionné selon l'étude

Pour approfondir l'étude de la survie chez le chat, une analyse comparative des courbes de survie entre les études utilisant différents protocoles de **radiothérapie exclusive** a été réalisée.

Les données de survie individuelles n'étant pas disponibles dans l'étude analysée, la comparaison des courbes de survie selon le protocole de radiothérapie n'a pas pu être effectuée chez le chien.

Au vu des résultats du test log-rank obtenus précédemment, seules les données de l'étude de *Sabhlock et al.* ont été retenues pour représenter le protocole de radiothérapie **hypofractionnée**. De plus, l'étude de *Poirier et al.* a été sélectionnée pour représenter le protocole **hyperfractionné**, et l'étude de *Fidel et al.* pour le protocole **hyperfractionné accéléré**. [72], [75], [78]

L'analyse comparative des courbes de survie des différents protocoles de radiothérapie exclusive chez les chats n'a révélé aucune différence significative, indiquant qu'aucune supériorité thérapeutique n'est mise en évidence.

On peut souligner que la durée de survie la plus longue, atteignant 1049 jours, est obtenue avec un protocole hyperfractionné non accéléré.

Il n'y a **pas** de différence significative entre les courbes de survie des trois protocoles de radiothérapie utilisés pour traiter les carcinomes épidermoïdes buccaux chez le chat.

La *figure 55* représente les courbes de survie selon le protocole de radiothérapie exclusive, sans révéler de différence significative entre les courbes. La *figure 56* présente les diagrammes des médianes de survie pour les chiens des différentes études en fonction du protocole de chimio-radiothérapie. Il est à noter que seule l'étude de *Rejec et al.* montre une supériorité de survie des chiens par rapport à ceux de notre cohorte traités avec un protocole hypofractionné.

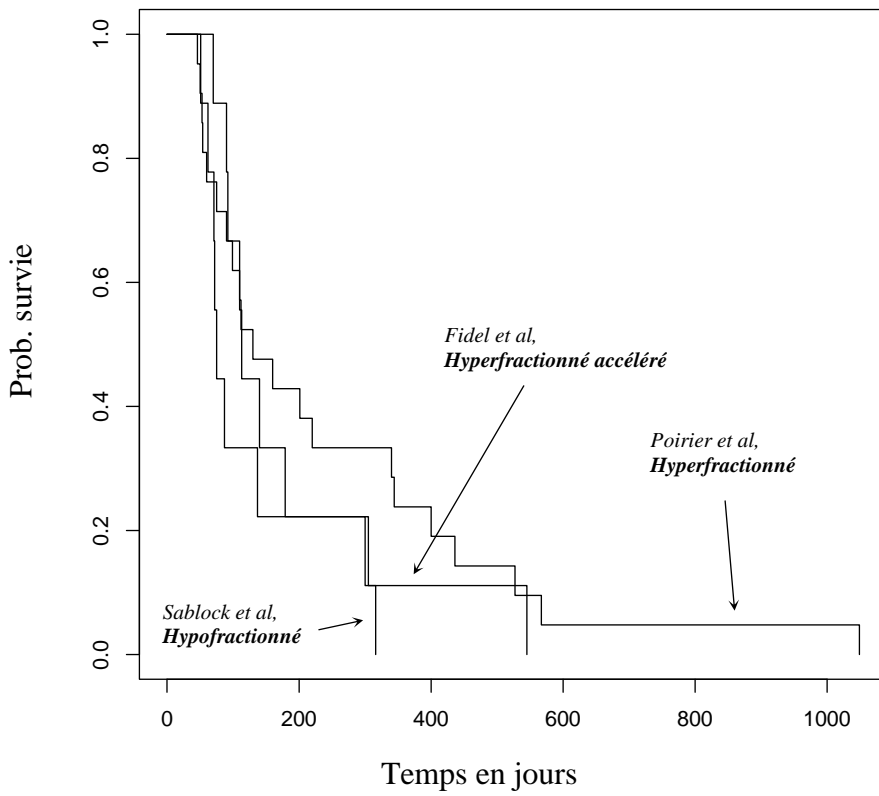


Figure 55: *Courbes de survie Kaplan-Meier des animaux selon le protocole de radiothérapie exclusive (graphique par logiciel R). [71], [73], [75].*

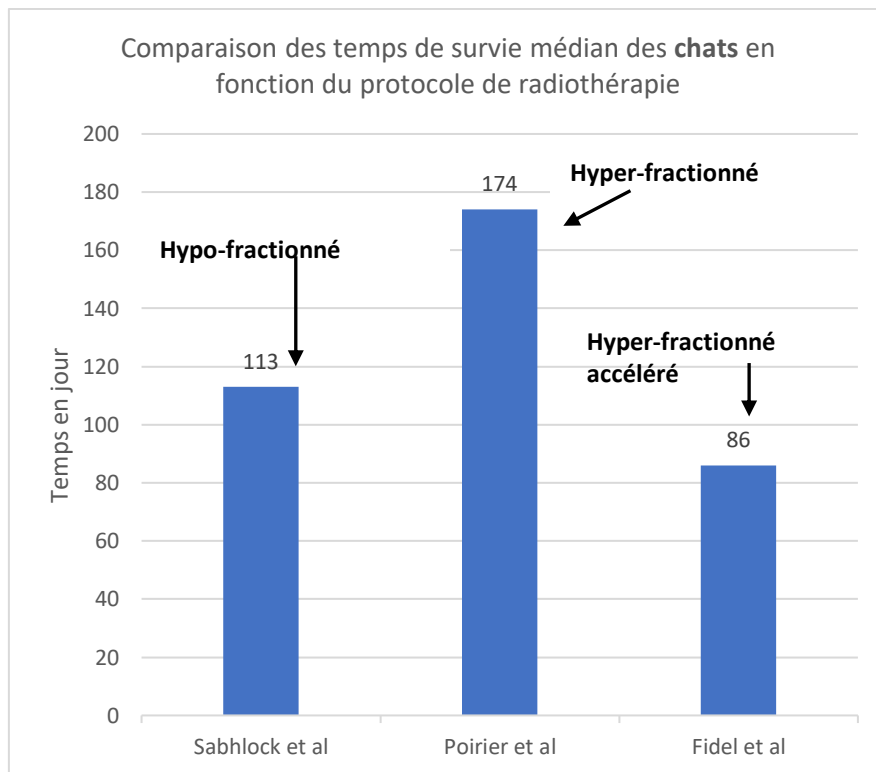


Figure 56 : *Diagrammes des médianes de survies pour les chiens des différentes études en fonction du protocole de chimio-radiothérapie. [18], [113]*

e) Complications

Pour comparer l'incidence des complications selon le protocole de radiothérapie exclusive, une étude comparative des effets secondaires observés chez les animaux de notre cohorte et ceux rapportés dans les trois études a été réalisée à l'aide du test du Khi-deux, avec un seuil de significativité de 5 %.

Chez les chats, une mucite buccale radio-induite a été observée dans 86 % des cas dans l'étude de *Bregazzi et al.*, ce qui est significativement plus élevé que les 17 % rapportés dans l'étude de *Sabhlock et al.* et les 18 % observés dans notre cohorte, avec une p-value de 0,004. Par ailleurs, les résultats des études de *Sabhlock et al.* et de notre cohorte ne montrent pas de différence significative, avec une p-value de 0,12.

Des complications telles que l'hématémèse et la fibrose linguale ont été observées dans notre étude et dans celle de *Sabhlock et al.*, respectivement. Toutefois, leur pourcentage d'incidence n'est pas statistiquement significatif, avec des p-values de 0,2 pour l'hématémèse et de 0,25 pour la fibrose linguale.

Le pourcentage de chats présentant une mucite buccale est **significativement plus élevé** dans l'étude de *Bregazzi et al.* comparé aux deux autres cohortes.

Chez les chiens, 42,8 % des chiens ont présenté une mucite buccale dans l'étude de *Mosca et al.*, ce qui n'est pas significativement différent du taux de 100 % observé chez les trois chiens de notre étude. D'autres complications, telles que l'alopecie (14,3 % des cas), la dermatite (9,4 %) et la fistule oro-nasale (14 %), n'ont pas montré de différence statistique significative selon le test du Khi-deux, avec des p-values respectives de 0,6, 0,5 et 0,46.

Tous les chiens de notre échantillon ont présenté une hématémèse par saignement buccal, ce qui est significativement plus élevé que le taux de 0 % rapporté dans l'étude de *Mosca et al.*, avec une p-value de 6,3E-05.

Le pourcentage de chiens présentant une hématémèse est **significativement plus élevé** dans notre étude

Les effets secondaires induits par la radiothérapie hypofractionnée exclusive sont donc non négligeables, notamment avec une prévalence élevée de mucite buccale, parfois associée à de l'hématémèse, et entraînant souvent une dysorexie.

Les effets secondaires sont récapitulés dans *le tableau XXXVII*.

Etude	Mucite radio-induite (%)	Hématémèse	Fibrose linguale (%)
<i>Sabhlock et al</i>	17	0	6
<i>Bregazzi et al</i>	86	0	0
<i>EiffelVet</i>	18	17	0
Etude	Mucite radio-induite (%)	Hématémèse	Fistule oro-nasale (%)
<i>Mosca et al,</i>	42,8	0	14
<i>EiffelVet</i>	100	100	0

Tableau XXXVII : Récapitulatif des complications survenues dans les études et dans notre cohorte

Pour approfondir la comparaison des complications précoces radio-induites en fonction du protocole de **radiothérapie exclusive** chez le chien et le chat, une analyse comparative entre les différentes études a été effectuée à l'aide d'un test du khi-deux, avec un risque d'erreur de 5 %. [72], [73], [75], [77], [78]

Chez le chat, la répartition des grades de mucites radio-induites en fonction du protocole de radiothérapie exclusive révèle des pourcentages significativement différents pour tous les grades chez le chat. On observe une supériorité significative de mucite de grade 3 chez les chats recevant un protocole hyperfractionné accéléré par rapport aux deux autres protocoles.

L'étude comparative suggère donc que la radiothérapie hyperfractionnée accélérée entraîne des complications précoces plus importantes que la radiothérapie non accélérée ou hypofractionnée, avec une proportion significativement plus élevée chats présentant une mucite de grade 3.

Le pourcentage de mucite de grade 3 est **significativement plus élevé** pour les protocoles de **radiothérapie hyperfractionnée accélérée** par rapport aux autres protocoles de radiothérapie exclusive chez le chat.

Chez le chien, aucune différence significative de mucite n'a été observée entre le protocole hypofractionné et hyperfractionné chez le chien.

Les complications aiguës chez les chiens traités avec un protocole hyperfractionné ne sont pas significativement plus fréquentes que celles observées chez les chiens recevant un protocole hypofractionné.

Aucune différence significative n'a été observée entre les complications précoces associées aux différents protocoles de radiothérapie exclusive chez le chien.

Les résultats du test statistique et la répartition des effets secondaires précoces observés pour les différents protocoles de radiothérapie exclusive chez les chiens et les chats, tant dans les études que dans notre cohorte, sont récapitulés dans le *tableau XXXVIII* et la *figure 57*.

Grade (chat)	p-value	Grade (chien)	p-value
Grade 1	0,01	Grade 1	0,34
Grade 2	2,40E-16	Grade 2	0,3
Grade 3	3,30E-14	Grade 3	0,95

Tableau XXXVIII : Résultats du test Khi-deux pour les grades de mucite chez le chat (gauche) et le chien (droite) avec un risque d'erreur de 5%

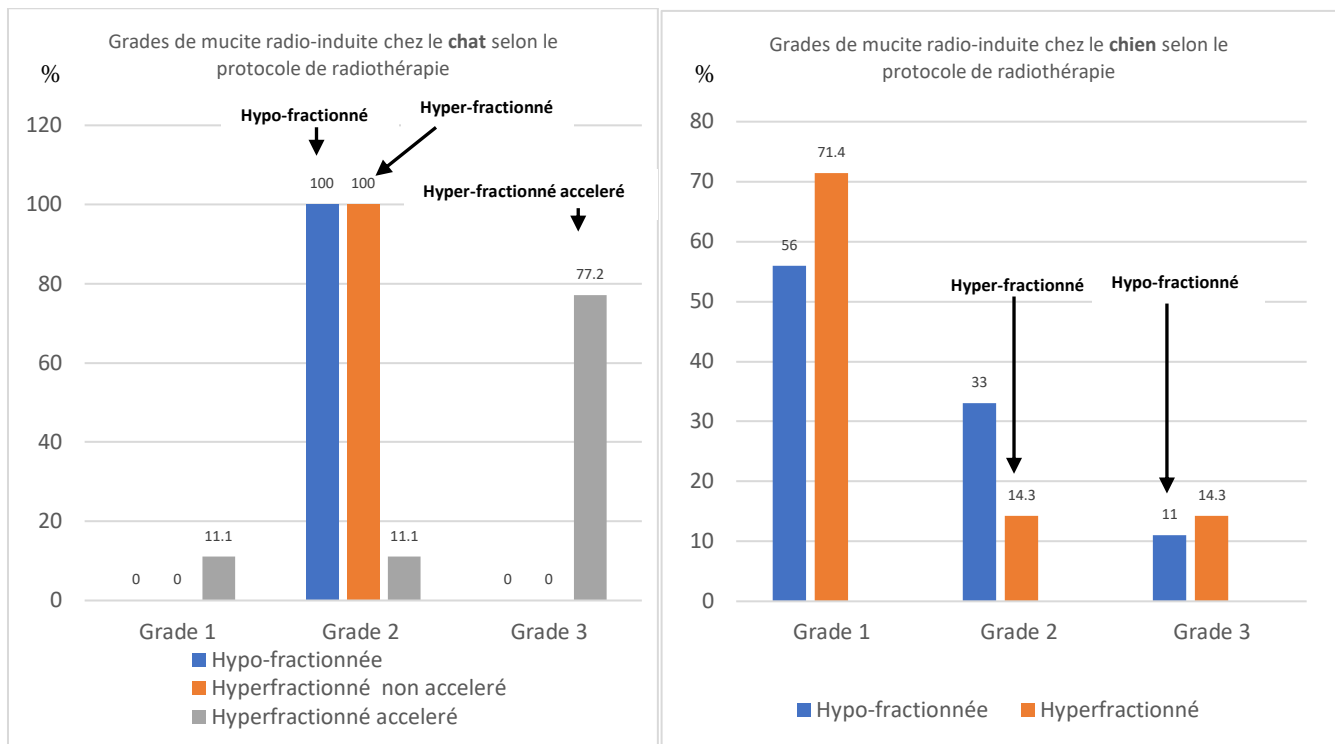


Figure 57 : *Grades de mucites radio-induites en fonction du protocole de radiothérapie, chez le chat (gauche) et chez le chien (droite)* [72], [73], [75], [77], [78]

Pour approfondir la comparaison des complications tardives en fonction du protocole de **radiothérapie exclusive** chez le chien et le chat, une analyse comparative entre les différentes études a été effectuée à l'aide d'un test du khi-deux, avec un risque d'erreur de 5 %.

Chez les chats, les résultats montrent un pourcentage significativement plus élevé d'ostéonécrose chez ceux recevant un protocole hyperfractionné accéléré. En revanche, il n'y a pas de différence significative dans les pourcentages de fibroses linguales et de fistules oro-nasales entre les trois protocoles. L'étude comparative suggère donc que la radiothérapie hyperfractionnée accélérée entraîne des complications tardives plus importantes que la radiothérapie non accélérée ou hypofractionnée.

Le pourcentage d'ostéonécrose est **significativement plus élevé** pour les protocoles de **radiothérapie hyperfractionnée accélérée** par rapport aux autres protocoles de radiothérapie exclusive chez le chat.

Les pourcentages de complications tardives chez les chiens recevant un protocole hyperfractionné ne sont pas significativement supérieurs à ceux des chiens recevant un protocole hypofractionné.

Aucune différence significative n'a été observée concernant les complications tardives entre les différents protocoles de radiothérapie exclusive chez le chien.

Les résultats du test et la répartition des effets secondaires tardifs observés pour les différents protocoles de radiothérapie exclusive chez les chiens et les chats, tant dans les études que dans notre cohorte, sont récapitulés dans le *tableau XXXIX* et la *figure 58*.

Complications (chat)		p-value	Complications (chien)		p-value
Ostéonécrose		4,00E-12	Ostéonécrose		0,12
Fibrose linguale/labiale		0,38	Alopécie/leucotrichie		0,06
Fistule oro-nasale		0,4	Fistule oro-nasale		0,7

Tableau XXXIX : Résultats du test Khi-deux pour les complications tardives (gauche) et le chien (droite) avec un risque d'erreur de 5%

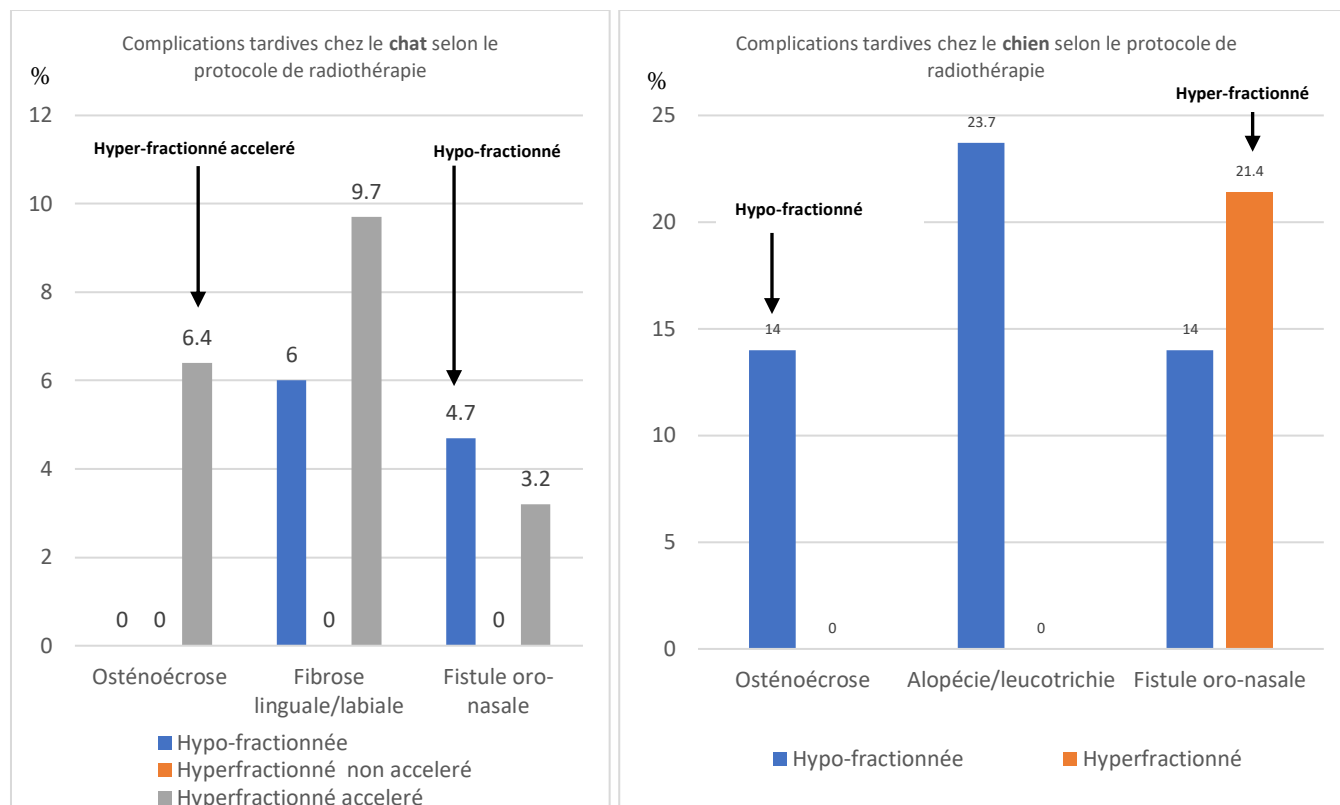


Figure 58 : Complications tardives en fonction du protocole de radiothérapie, chez le chat (gauche) et chez le chien (droite) [72], [73], [75], [77], [78]

L'analyse comparative des études montre que la radiothérapie **hyperfractionnée accélérée** exclusive provoque davantage de complications précoces et tardives chez le chat, comparée à la radiothérapie non accélérée ou hypofractionnée. En revanche, aucune différence significative n'a été observée entre les complications associées aux protocoles hypofractionnés et hyperfractionnés chez le chien.

B. Comparaison à deux protocoles de chimio-radiothérapie hypo-fractionnés

Nous pouvons de même comparer les résultats obtenus pour les animaux de notre cohorte traités par chimio-radiothérapie hypo-fractionnée avec les études mentionnées précédemment utilisant un protocole similaire. Ainsi, pour l'étude comparative de survie chez les chats, nous pouvons nous référer à la deuxième partie de l'étude de *Sabhlock et al.*, en 2014.[72]

Pour les chiens, nous pouvons comparer nos résultats à ceux de l'étude de *Murphy et al.*, en 2006. [113] Ces deux études avaient pour objectif d'évaluer les effets palliatifs de ces protocoles multimodaux dans le traitement de carcinomes épidermoïdes buccaux.

a) Caractéristiques épidémiologiques :

i. Espèce

L'étude de *Sabhlock et al.*, se compose de 30 chats, tandis que celle de *Murphy et al.*, inclut 4 chiens. En comparaison, dans notre étude, 12 chats et 2 chiens ont reçu un protocole de chimio-radiothérapie hypo-fractionnée.

ii. Sexe

Dans notre cohorte, les chats représentent 58% des cas et sont tous des mâles, tandis que les deux chiens inclus sont également des mâles. En revanche, dans l'étude de *Sabhlock et al.*, les mâles représentaient 42 % des chats tandis que dans l'étude de *Murphy et al.*, les deux sexes étaient répartis de manière égale parmi les 4 chiens. La répartition entre les deux sexes semble homogène entre les cohortes.

iii. Age

Dans notre échantillon de cohorte, l'âge médian des chats s'élevait à 11 ans, avec une fourchette allant de 8 à 15 ans. L'âge médian des chats de l'étude de *Sabhlock et al.* était de 15 ans. L'étude de *Murphy et al.* quant à elle, a révélé un âge médian de 9,5 ans, avec une plage variant de 9 à 13 ans, ce qui est similaire à une moyenne de 10 ans pour les deux chiens de notre échantillon. On remarque alors un âge médian plus élevé chez les chats de l'étude de *Sabhlock*.

Les caractéristiques épidémiologiques sont récapitulées dans le *tableau XL*.

Etude	Nombre de chat	% de mâle	Age médian (années)
<i>Sabhlock et al</i>	30	42	15
<i>EiffelVet</i>	12	58	11
Etude	Nombre de chien	% de mâle	Age médian (années)
<i>Murphy et al</i>	4	50	9,5
<i>EiffelVet</i>	2	100	10

Tableau XL : *Tableau récapitulatif des caractéristiques épidémiologiques des études et de notre cohorte*

b) Caractéristiques Cliniques :

i. Localisation

Dans l'étude de *Sabhlock et al.*, les tumeurs étaient principalement localisées au niveau de la mandibule dans 40 % des cas, au niveau sublingual dans 32,2 % des cas, et au niveau maxillaire dans 10 % des cas. En comparaison, notre échantillon présente une répartition plus hétérogène avec des pourcentages de 50 %, 8 % et 17 % respectivement. De plus, l'étude de *Murphy et al.* a révélé que tous les chiens de leur

cohorte présentait une tumeur amygdalienne, ce qui correspond au cas observé dans notre propre cohorte. Nous observons ainsi une similarité dans la localisation des tumeurs buccales chez chaque espèce : une prédominance de tumeurs mandibulaires chez les chats et de tumeurs amygdaliennes chez les chiens.

ii. Stade clinique

Dans notre cohorte, 17 % des chats recevant un protocole de chimioradiothérapie hypofractionné étaient au stade IV, un pourcentage identique au stade I, 25% au stade III, tandis que 33 % étaient au stade II. Alors que dans l'étude de *Murphy et al.*, 75 % des chiens étaient au stade III et 25 % au stade II, dans notre cohorte, un chien était au stade I et l'autre au stade III.

Cette disparité dans les stades cliniques constitue un facteur de confusion, car les animaux en phase avancée sont plus susceptibles de recevoir un traitement palliatif, contrairement à ceux en phase plus précoce. Cela complique la distinction entre les effets secondaires réels du traitement et les complications liées à la progression des tumeurs.

Les caractéristiques cliniques sont récapitulées dans le *tableau XLI*.

Etude	Localisation mandibulaire (%)	Stade clinique IV (%)
<i>Sabhlock et al</i>	53	100
<i>EiffelVet</i>	50	17
Etude	Localisation amygdalienne (%)	Stade clinique I / II / III (%)
<i>Murphy et al</i>	100	0/25/75
<i>EiffelVet</i>	100	50/0/50

Tableau XLI : *Récapitulatif des caractéristiques cliniques des études et de notre cohorte*

c) Caractéristiques Thérapeutiques :

À la différence de la radiothérapie par orthovoltage utilisée dans le cadre d'EIFFELVET, la radiothérapie dans les deux études a été administrée à l'aide d'un accélérateur linéaire de 6 MV. Les débits de doses atteignent alors environ 400 UM/min, nettement plus élevés que ceux de l'orthovoltage, qui avoisinent les 250 UM/min.

Dans l'étude de *Sabhlock et al.*, les 32 chats ont reçu une radiothérapie palliative de 8 Gy par séance, administrée hebdomadairement pendant 3 semaines, en concomitance avec une chimiothérapie débutant lors de la première séance et répétée tous les 21 jours.

Parmi ces chats, 78,1 % ont reçu uniquement du Carboplatine à des doses variant de 89 à 225 mg/m² par séance selon les protocoles. Les autres chats de l'étude ayant bénéficié de la chimio-radiothérapie ont reçu, à la même dose, du une alternance de Carboplatine et de Gemcitabine, toujours avec un intervalle de 21 jours. Ce protocole est similaire à celui utilisé chez EIFFELVET, avec une dose de 150 mg/m² de carboplatine par séance administrée le premier jour de radiothérapie, puis tous les 21 jours.

Dans l'étude de *Murphy et al.*, les 4 chiens ont reçu un protocole de 9 Gy hebdomadaire sur 4 semaines, totalisant 36 Gy, avec l'adjonction de Carboplatine à la dose de 300 mg/m² tous les 21 jours, en commençant le premier jour de radiothérapie. Cela est comparable aux deux chiens de notre échantillon qui ont reçu un protocole similaire, avec 4 fractions de 8 Gy, atteignant ainsi une dose totale de 32 Gy.

d) Survie

Pour les chats, dans notre étude, les protocoles hypo-fractionnés associant radiothérapie et chimiothérapie concomitante présentent une médiane de survie de **104** jours, une moyenne de 133,4 jours, et une plage allant de 29 à 354 jours. Les tests log-rank n'indiquent pas de différence significative par rapport à la courbe de survie obtenue dans l'étude de *Sabhlock et al.*, qui rapportent des temps de survie médians de **84** jours pour les protocoles utilisant le Carboplatine, et de **71** jours pour les chats recevant également de la Gemcitabine en alternance.

Pour les chiens, Ddns l'étude de *Murphy et al.*, la médiane de survie des 4 chiens étudiés est de **518** jours, avec une plage allant de 211 à 1628 jours. Le test log-rank ne révèle pas de différence significative entre la courbe de survie associée et celle obtenue pour les 2 chiens de notre cohorte, qui présentent une médiane et une moyenne de survie de **158** jours, avec des plages allant de 86 à 230 jours.

Il n'y a **pas** de différence significative entre les courbes de survie obtenues dans notre étude et celles des études utilisant un protocole de chimioradiothérapie similaire chez le chien et le chat.

Les données thérapeutiques et de survie sont présentées dans le tableau *XLII*.

Les courbes de survie sont tracées dans les *figures 59 à 61*, et les diagrammes comparatifs des temps de survie sont montrés dans la *figure 62*.

Etude	Radiothérapie sur 3-4 semaines	Chimiothérapie concomitante / 21 jours	Temps de survie médian (jours)
	Fraction par semaine / dose totale (Gy)	Dose carboplatine seul / + Gemcitabine (mg/m2)	Carboplatine seule / + Gemcitabine
<i>Sabhlock et al</i>	8 / 24	89-225	84 / 71
<i>EiffelVet</i>	8 / 24-32	150	104 / 0

Etude	Radiothérapie sur 3-4 semaines	Chimiothérapie concomitante / 21 jours	Temps de survie médian (jours)
	Fraction par semaine / dose totale (Gy)	Dose carboplatine (mg/m2)	Carboplatine seule / + Gemcitabine
<i>Murphy et al</i>	9 / 36	300	518
<i>EiffelVet</i>	8 / 32	300	158

Tableau *XLII* : *Récapitulatif des protocoles de chimio-radiothérapie hypofractionnés et des temps de survies dans les études et dans notre cohorte*

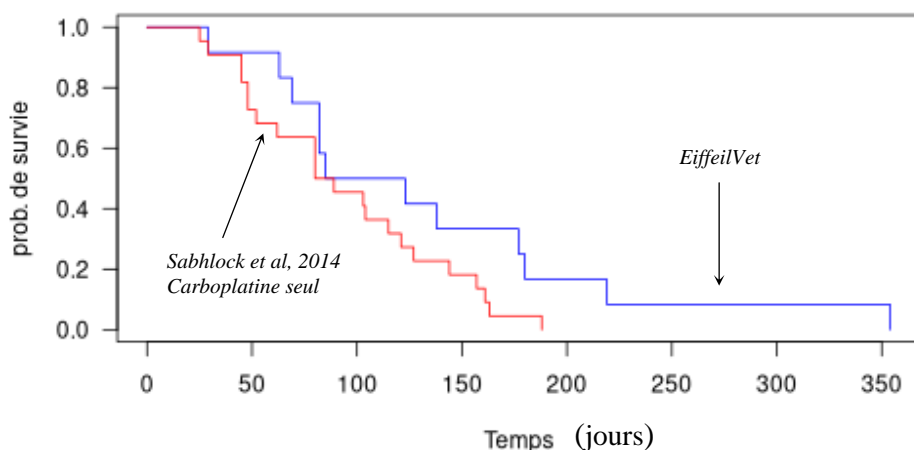


Figure 59: *Comparaison des courbes de survie Kaplan-Meier illustrant le temps de survie dans notre cohorte (bleu) et celle de l'étude de Sabhlock et al (rouge) suite à un protocole de chimioradiothérapie hypofractionné avec du carboplatine seul (Khi-deux=2,8 et p=0,09)*

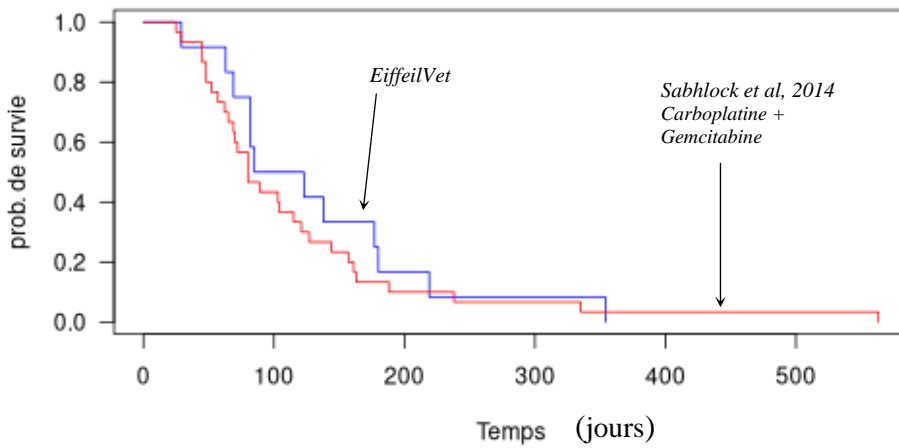


Figure 60: Comparaison des courbes de survie Kaplan-Meier illustrant le temps de survie dans notre cohorte (bleu) et celle de l'étude de Sabhlock et al (rouge) suite à un protocole de chimioradiothérapie hypofractionné, tous protocoles confondus ($Khi\text{-deux}=0,5$ et $p=0,45$)

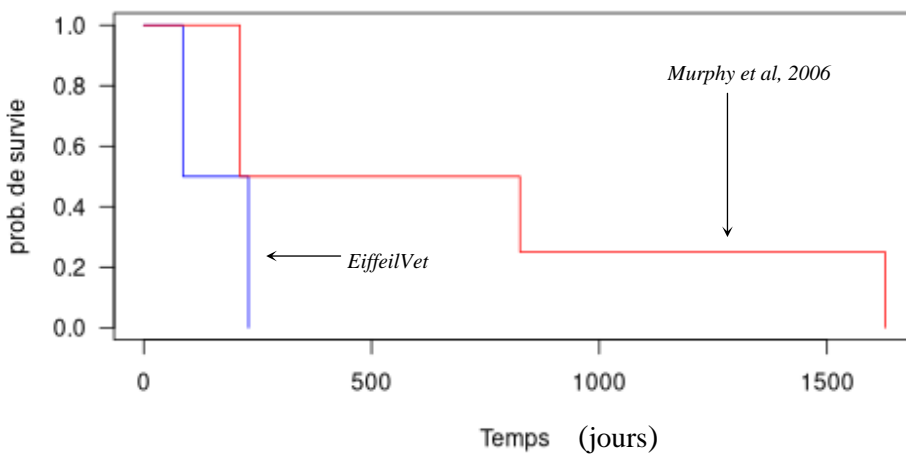


Figure 61: Comparaison des courbes de survie Kaplan-Meier illustrant le temps de survie dans notre cohorte (bleu) et celle de l'étude de Murphy et al (rouge) suite à un protocole de chimioradiothérapie hypofractionné ($Khi\text{-deux}=1,2$ et $p=0,25$)

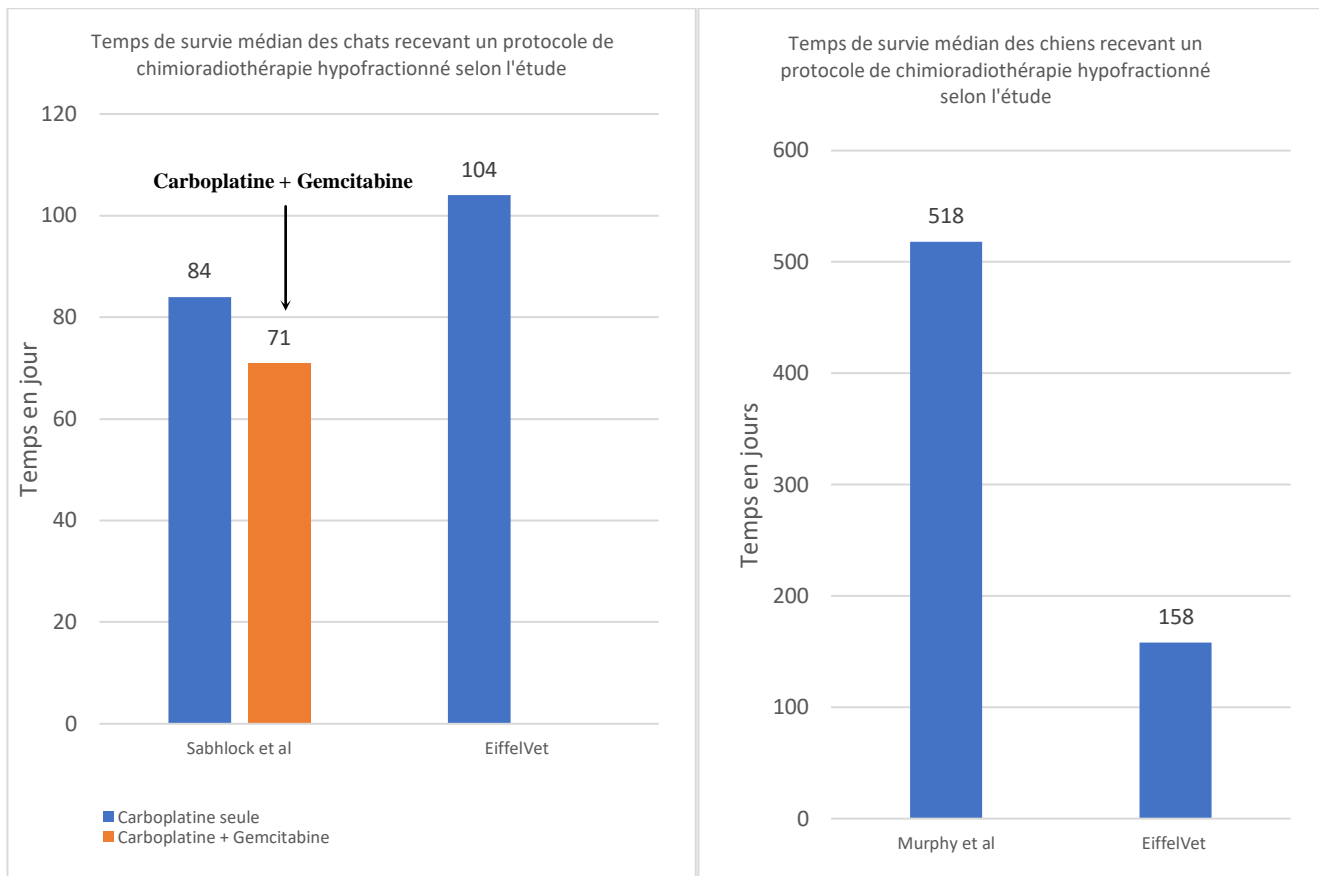


Figure 62 : Diagrammes comparatifs des temps de survie médian des chats (gauche) et des chiens (droite) recevant un protocole de chimioradiothérapie hypofractionné selon l'étude, sans différence significative

e) Complications

En raison de l'absence d'informations sur les effets secondaires dans l'étude de Sabhlock et al., la comparaison des complications pour les chats recevant la chimio-radiothérapie n'a pas pu être effectuée.

Dans l'étude de *Murphy et al.*, 25 % des chiens ont montré une toxicité hématologique, avec une neutropénie sévère et une thrombopénie modérée. Ces effets secondaires n'ont pas été observés chez les deux chiens de notre cohorte, sans différence significative (p-value de 0,4). En revanche, les deux chiens de notre étude ont présenté une dysphagie et une dysorexie, des complications absentes chez les chiens de l'étude de *Murphy et al.*, avec une différence significative (p-value de 0,01).

Le pourcentage de chiens présentant une dysphagie et une dysorexie est **significativement plus élevé** dans notre étude

C. Analyse de survie de l'étude de Sabhlock et al.

Certaines données thérapeutiques du protocole et des survies individuelles associées étaient disponibles pour une partie des chats de l'étude de Sabhlock et al., ce qui nous a permis de réaliser une analyse de survie en fonction du protocole thérapeutique adopté pour ces cas. Nous avons distingué, d'une part, la radiothérapie hypofractionnée exclusive de la chimio-radiothérapie concomitante, et, d'autre part, la chimiothérapie avec carboplatine seul de son association avec la gemcitabine.

a) Comparaison de survie avec l'ajout de chimiothérapie concomitante

Les courbes de survie pour les protocoles par radiothérapie hypofractionnée exclusive ou chimio-radiothérapie ont été générées, et les résultats du test log-rank ainsi que les données de survie sont synthétisées dans le *tableau XLIII*. La visualisation graphique des courbes est présentée dans la *figure 63*.

Aucune différence significative n'a été observée entre les courbes de survie avec ou sans ajout de chimiothérapie concomitante.

Comme dans notre cohorte, dans l'étude de *Sabhlock et al.*, l'ajout de la chimiothérapie concomitante n'a pas entraîné de différence significative sur la courbe de survie des animaux.

L'ajout de chimiothérapie concomitante n'a **pas** montré de différence significative dans les courbes de survie pour les protocoles de radiothérapie hypofractionnée

On remarque par ailleurs que le long survivant avec une durée de survie de 563 jours, a reçu un protocole de chimioradiothérapie.

Protocole	Nombre de cas	Temps de survie médian (jours)	Taux de survie à 1 an (%)	Test du Log-rank	
Radiothérapie	9	113	0	χ^2 (khi-deux)	p-valeur
Chimioradiothérapie	30	80	3,3	0,9	0,3

Tableau XLIII : Récapitulatif des résultats du test log-rank et des valeurs de temps et de taux de survie en fonction de l'ajout ou non de chimiothérapie concomitante aux protocoles hypofractionnés dans l'étude de Sabhlock et al

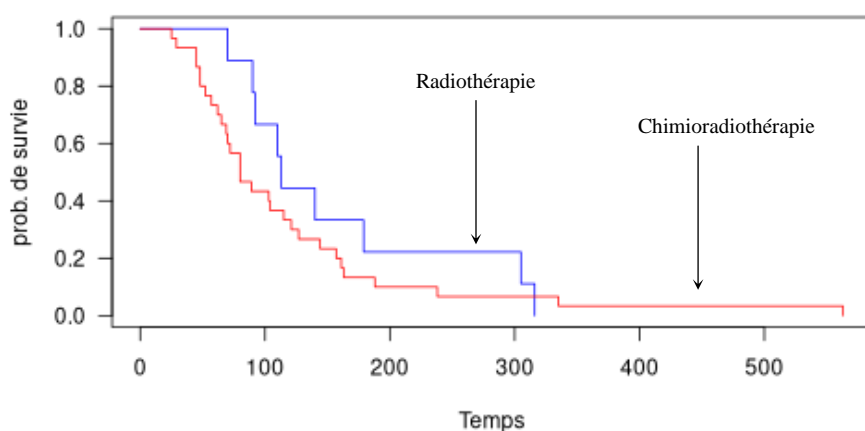


Figure 63: Courbes de survie Kaplan-Meier illustrant le temps de survie des animaux de l'étude de Sabhlock et al en fonction du protocole hypofractionné exclusif (bleu) ou avec chimiothérapie concomitante (rouge) (p=0,3)

b) Comparaison de survie avec l'ajout de Gemcitabine au Carboplatine pour la chimiothérapie concomitante

Les courbes de survie pour les protocoles de chimio-radiothérapie avec Carboplatine seul ou associé à la Gemcitabine ont été générées, et les résultats du test log-rank ainsi que les données de survie sont synthétisés dans le *tableau XLIV*. La visualisation graphique des courbes est présentée dans la *figure 64*. Aucune différence significative n'a été observée entre les courbes de survie avec ou sans ajout de Gemcitabine, dans l'étude de *Sabhlock et al.*

L'association de Gemcitabine au Carboplatine n'a **pas** montré de différence significative dans les courbes de survie pour les protocoles de chimioradiothérapie hypofractionnée.

Cependant, il est à noter que les durées de survie les plus longues sont observées avec le protocole de chimiothérapie associant la gemcitabine au Carboplatine.

Chimioradiothérapie	Nombre de cas	Temps de survie médian (jours)	Taux de survie à 1 an (%)	Test du Log-rank	
Carboplatine	22	84,5	0	χ^2 (khi-deux)	p-valeur
Carboplatine + Gemcitabine	8	71	12,5	2,45	0,1

Tableau XLIV : Récapitulatif des résultats du test log-rank et des valeurs de temps et de taux de survie en fonction du protocole de chimiothérapie concomitante dans l'étude de Sabhlock et al

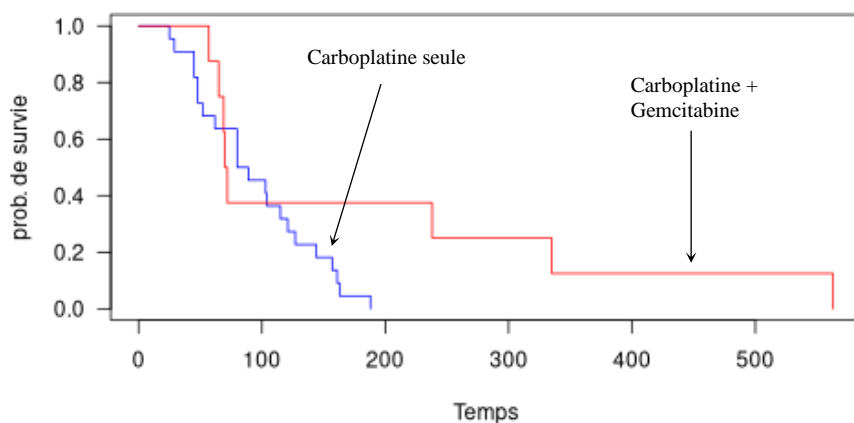


Figure 64: Courbes de survie Kaplan-Meier illustrant le temps de survie des animaux de l'étude de Sabhlock et al en fonction du protocole de chimioradiothérapie avec du carboplatine seule (bleu) ou avec en association avec de la gemcitabine (rouge) (p=0,1)

D. Comparaison à deux protocoles de chimio-radiothérapie hyper-fractionnée

La dernière étude comparative se concentrera sur les résultats obtenus chez les animaux traités par chimio-radiothérapie « hyper-fractionnée », comparés à ceux des études précédemment mentionnées utilisant un protocole similaire mais « accéléré ». En médecine vétérinaire, « l'hyperfractionnement » se réfère à un protocole utilisant un nombre élevé de fractions à plus faible dose. Les études que nous examinerons utilisent « l'hyperfractionnement accéléré », caractérisé par des doses similaires par fraction mais administrées sur une période plus courte, pour une dose totale accumulée équivalente ou supérieure.

Pour l'étude comparative de la survie, nous nous appuyerons sur les travaux de *Fidel et al. (2011)* pour les chats, ainsi que sur ceux de *Rejec et al. (2015)*, qui portent à la fois sur les chats et les chiens. [18], [104]

a) Caractéristiques épidémiologiques :

i. Espèce

L'étude de *Fidel et al.* est composée de 31 chats, tandis que celle de *Rejec et al.* inclut cinq chats et trois chiens. Par comparaison, dans notre cohorte, l'échantillon d'animaux ayant reçu un protocole de chimio-radiothérapie hyperfractionnée est constitué de seulement deux chats et un chien.

ii. Sexe

La composition de notre échantillon comprenait exclusivement des mâles, en comparaison, l'étude de *Fidel et al* présentait un pourcentage de 51,6% de mâles.

Ces chiffres diffèrent également de ceux de l'étude de *Rejec et al.*, où la proportion de mâle était de 60% pour les chats et de 66,7% pour les chiens. La prédominance de mâles dans notre cohorte suggère un biais de sélection, qui est moins présent dans les deux autres études.

iii. Age

L'étude de *Fidel et al* révèle un âge médian de 12 ans, avec une plage d'âge s'étendant de 8 à 16 ans. En revanche, l'étude de *Rejec et al* indique un âge médian de 14,4 ans pour les chats, avec une fourchette allant de 12 à 18 ans, et de 11 ans pour les chiens, avec une plage de 8 à 13 ans. Dans notre étude, le chien a été introduit à l'âge de 9 ans, tandis que les deux chats avaient respectivement 9 et 11 ans.

Les caractéristiques épidémiologiques sont récapitulées dans le *tableau XLV*.

Etude	Nombre de chat	% de mâle	Age médian (années)
<i>Fidel et al</i>	31	51,6	12
<i>Rejec et al</i>	5	60	14,4
<i>EiffelVet</i>	2	100	10
Etude	Nombre de chien	% de mâle	Age médian (années)
<i>Rejec et al</i>	3	66,7	9
<i>EiffelVet</i>	1	100	10

Tableau XLV : Récapitulatif des caractéristiques épidémiologiques des études et de notre cohorte

b) Caractéristiques Cliniques :

i. Localisation

Dans l'étude de *Fidel et al*, les tumeurs étaient localisées sur la mandibule (32,2%), la langue (29,1%), et le maxillaire (22,6%).

Pour les chats de l'étude de *Rejec et al*, les emplacements des tumeurs étaient également mandibulaires dans 40% des cas, et maxillaires dans 20% des cas. Les tumeurs des trois chiens avaient un emplacement différent avec une localisation mandibulaire, maxillaire et amygdalienne.

Dans notre étude, tandis qu'un chat présentait une tumeur mandibulaire, l'autre chat ainsi que le chien présentaient des tumeurs sublinguales.

La disparité dans la localisation des tumeurs buccales peut entraîner un biais de confusion en raison de la variabilité du comportement biologique et de la réponse potentielle au traitement.

ii. Stade clinique

Selon le système de stadification de l'OMS, dans l'étude de *Fidel et al*, 29% des chats étaient classés au stade I, 29% au stade II, 29% au stade III et 13% au stade IV de la maladie.

Dans l'étude de *Rejec et al*, 37,5% des animaux étaient répertoriés au stade I, 37,5% au stade II, et 25% au stade III.

En comparaison, dans notre étude, un chat présentait un stade II tandis que le chien ainsi que l'autre chat présentaient un stade IV.

Cette disparité dans les stades cliniques constitue un facteur de confusion, car les animaux en phase avancée sont plus susceptibles de recevoir un traitement palliatif, contrairement à ceux en phase plus précoce. Cela complique la distinction entre les effets secondaires réels du traitement et les complications liées à la progression des tumeurs.

Les caractéristiques cliniques sont récapitulées dans le *tableau XLVI*.

Etude	Localisation mandibulaire (%)	Stade clinique I / II / III / IV (%)
<i>Fidel et al</i>	32,2	29 / 29 / 29 / 13
<i>Rejec et al</i>	37,5	40 / 40 / 20 / 0
<i>EiffelVet</i>	50	0 / 50 / 0 / 50

Etude	Localisation mandibulaire / linguale (%)	Stade clinique III / IV (%)
<i>Rejec et al</i>	33,3 / 0	33,3 / 33,3 / 33,3 / 0
<i>EiffelVet</i>	0 / 100	0 / 0 / 0 / 100

Tableau XLVI : Récapitulatif des caractéristiques cliniques des études et de notre cohorte

c) Caractéristiques Thérapeutiques :

Dans les deux études, la radiothérapie a été administrée à l'aide d'un accélérateur linéaire de 6 MV.

Dans le cadre du protocole de « chimio-radiothérapie hyperfractionnée accélérée », 14 fractions biquotidiennes ont été administrées sur une période de 9 jours, incluant le week-end, soit 2 doses de 3,5 Gy par jour sur 7 jours, totalisant ainsi 49 Gy.

En comparaison, notre étude a impliqué deux protocoles hyperfractionnés distincts : un des deux chats a reçu 12 séances de 3,75 Gy administrées trois fois par semaine sur 4 semaines, pour un total de 45 Gy.

L'autre chat et le chien ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante à visée curative, avec une séance de 8 Gy suivie de 9 séances de 3,75 Gy administrées trois fois par semaine sur 3 semaines, totalisant alors 41,75 Gy. Il convient de souligner que ce protocole était adjuvant à une intervention chirurgicale, et donc à visée curative.

Dans l'étude de *Rejec et al.*, tous les chats ont reçu 90 mg/m² de carboplatine par séance, tandis que dans l'étude de *Fidel et al.*, seulement 48,4% des chats ont reçu cette dose avec 45,2% recevant une dose de 95 mg/m², et 6,4% une dose de 100 mg/m² par séance.

Ces doses sont légèrement plus faibles que celles administrées chez EIFFELVET, où la dose était de 150 mg/m² par séance.

En ce qui concerne la chimiothérapie à visée radio-sensibilisante, dans l'étude de *Rejec et al.*, le carboplatine a été administré une heure avant la première et la huitième séance de radiothérapie, tandis que dans celle de *Fidel et al.*, elle a été administrée une heure avant la première et la quatrième séance. Dans cette étude, 22,5% des chats ont également reçu une ou plusieurs doses de 180 mg/m² en fin de traitement, dont 6,4% ont en reçu plus de deux.

En ce qui concerne les chiens, dans l'étude de *Rejec et al.* la dose totale administrée était de 300 mg/m², répartie sur quatre doses de 75 mg/m² chacune, administrées une heure avant la première, la quatrième, la huitième et la treizième séance de radiothérapie. Cette quantité est notablement inférieure à la dose de 300 mg/m² par séance administrée à EIFFELVET. Par ailleurs, dans le cas du chien de notre échantillon, la deuxième séance n'a pas pu être réalisée au 21^{ème} jour en raison d'une neutropénie marquée.

Dans les deux études, le carboplatine était administré une heure avant la séance de radiothérapie, avec un intervalle de temps inférieur à une semaine. Cette approche diffère du protocole utilisé à EIFFELVET, où le carboplatine est administré une heure après la première radiothérapie, en respectant un intervalle de 21 jours, conformément aux recommandations d'utilisation du produit. En effet la myélosuppression dose-limitante du carboplatine présente un nadir de 21 jours pour des doses cytotoxiques de 240 mg/m² chez le chat et 300 mg/m². Ces doses sont nettement supérieures à celles utilisées dans les deux études. De plus, selon les bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire, l'animal est considéré comme contaminé après une administration de chimiothérapie. Par conséquent, le reste des manipulations, y compris la radiothérapie, doit être réalisé avec une tenue adaptée dans une zone d'isolement. [92]

Les protocoles de radiothérapie et de chimiothérapie sont récapitulés dans le *tableau XLVII*.

	Radiothérapie sur 9 jours	Radiothérapie sur 9 jours
Etude	Nombre de fraction par jour x dose par fraction (Gy)	Dose totale (Gy)
<i>Fidel et al</i>	2 x 3,5 Gy / jour	49
<i>Rejec et al</i>	Sur 7 jours (lundi-vendredi + lundi-mardi)	
	Radiothérapie sur 3 - 4 semaines	Radiothérapie sur 3 - 4 semaines
EiffelVet	Nombre de fraction par semaine x dose par fraction (Gy)	Dose totale (Gy)
1 chat	3 x 3,75 / semaine x 4 semaines	45
1 chat + 1 chien	8 + 3 x 3,75 / semaine x 3 semaines	41,75
	Chimiothérapie concomitante	Chimiothérapie concomitante
Chat	Dose carboplatine par séance x nombre de doses (mg/m ²)	Administration par rapport à la radiothérapie
<i>Fidel et al</i>	90 à 100 x 2	1h avant 1ère et 4ème séance + 180mg/m ² additionnel
<i>Rejec et al</i>	90 x 2	1h avant 1ère et 8ème séance
<i>EiffelVet</i>	150 x 2	1h après la 1ère et la 7ème séance (Jour 21)
Chien	Dose carboplatine par séance x nombre de doses (mg/m ²)	Administration par rapport à la radiothérapie
<i>Rejec et al</i>	75 x 4	1h avant 1ère, 4ème, 8ème et 13ème séance
<i>EiffelVet</i>	300 x 2	1h après la 1ère et la 7ème séance (Jour 21)

Tableau XLVII : *Récapitulatif des protocoles thérapeutiques des études et de notre cohorte*

d) Survie

Dans l'étude de *Fidel et al.*, la durée médiane de survie des chats était de **163** jours, avec une plage allant de 53 à 770 jours et une moyenne de 319 ± 53 jours. Cette courbe de survie est significativement supérieure à celle observée dans notre étude, qui présente une médiane de **56** et 84 jours pour les deux chats, avec une valeur du chi-deux de 12,3 et une p-value de 0,0004.

La médiane de survie des chats observée dans l'étude de *Fidel et al.*, traités par **chimio-radiothérapie hyperfractionnée accélérée**, est **significativement supérieure** à celle rapportée dans notre cohorte recevant un protocole hyperfractionné non accéléré.

Dans l'étude de *Rejec et al.*, la durée médiane de survie des chats était de **207** jours, avec une plage de 62 à 335 jours. Pour les chiens, la médiane de survie était de **922** jours, avec une plage allant de 844 à 1025 jours. Les tests logrank n'ont pas mis en évidence de différence significative de survie avec la courbe de survie de l'étude de *Fidel et al.*, ni avec notre cohorte, tant pour les chiens que pour les chats. Les données de survie des cas des études et de notre cohorte sont représentées dans le *tableau XLVII* et les courbes et les diagrammes dans les *figures 65 et 66*.

Etude	Temps de survie médian (jours)	Temps de survie moyen (jours)
<i>Fidel et al</i>	163	319
<i>Rejec et al</i>	201	207
<i>EiffelVet</i>	70	70

Etude	Temps de survie médian (jours)	Temps de survie moyen (jours)
<i>Rejec et al</i>	919	929
<i>EiffelVet</i>	171	171

Tableau XLVIII : Récapitulatif des survies médianes et moyennes des études et de notre cohorte

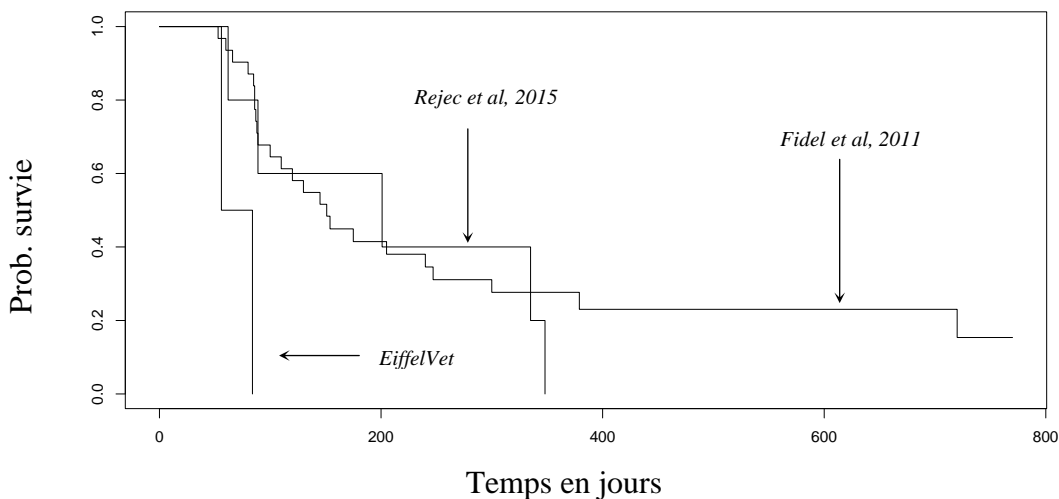


Figure 65: Courbes de survie Kaplan-Meier illustrant le temps de survie des chats recevant un protocole de chimioradiothérapie hyperfractionné selon l'étude (graphique par logiciel R)

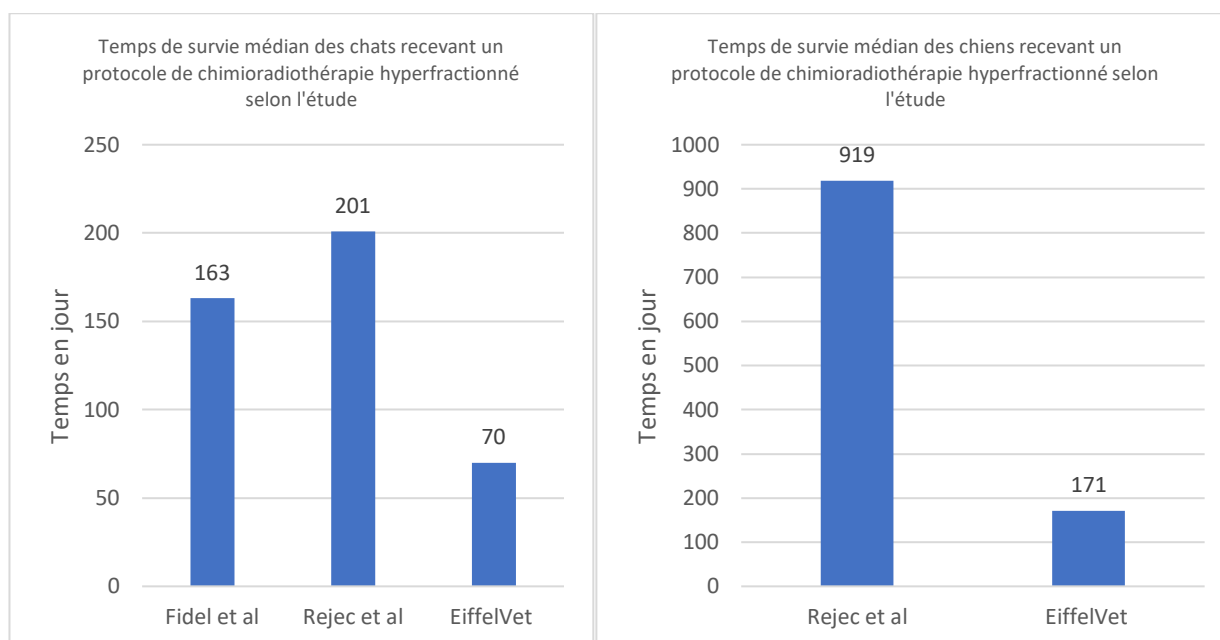


Figure 66 : Diagrammes comparatifs des temps de survie médian des chats (gauche) et des chiens (droite) recevant un protocole de chimio-radiothérapie hyperfractionné selon l'étude

Pour approfondir l'étude de survie, une analyse comparative des courbes de survie entre les études utilisant différents protocoles de **chimioradiothérapie** a été réalisée.

Les protocoles étudiés comprenaient la chimioradiothérapie hypofractionnée, hyperfractionnée non accélérée et hyperfractionnée accélérée, tels qu'utilisés dans les différentes études. [18], [72], [104]

Chez les chats, en comparant les courbes de survie, les résultats des tests de logrank montrent une supériorité significative en termes de survie pour les chats de l'étude de *Fidel et al.* ayant reçu un protocole de chimioradiothérapie hyperfractionnée accélérée par rapport aux chats traités avec un protocole hypofractionné. Cette supériorité est observée tant dans notre cohorte que dans celle de *Sabhlock et al.*, avec des valeurs de khi-deux respectives de 4,7 et 12,5, et des p-values de 0,02 et 0,0004.

De plus, comme mentionné précédemment, l'étude de *Fidel et al.* révèle également une supériorité significative en termes de survie par rapport aux protocoles hyperfractionnés non accélérés. La différence en survie est significative comparée à notre cohorte, avec une valeur de khi-deux de 12,2 et une p-value de 0,0004.

Ainsi, en comparant les courbes de survie pour les différents protocoles de chimioradiothérapie dans le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux, tant dans les études que dans notre cohorte, nous pouvons conclure à une supériorité de survie pour les chats recevant un protocole d'hyperfractionnée accélérée par rapport aux protocoles hypofractionnés et hyperfractionnés non accélérés.

La médiane de survie est **significativement plus élevée** chez les chats recevant un protocole de **chimio-radiothérapie hyperfractionnée accélérée** par rapport à ceux traités avec des protocoles hypofractionnés ou hyperfractionnés non accélérés.

Les courbes ainsi que les graphiques de survie selon le protocole et l'étude sont représentés dans les figures 67 et 68.

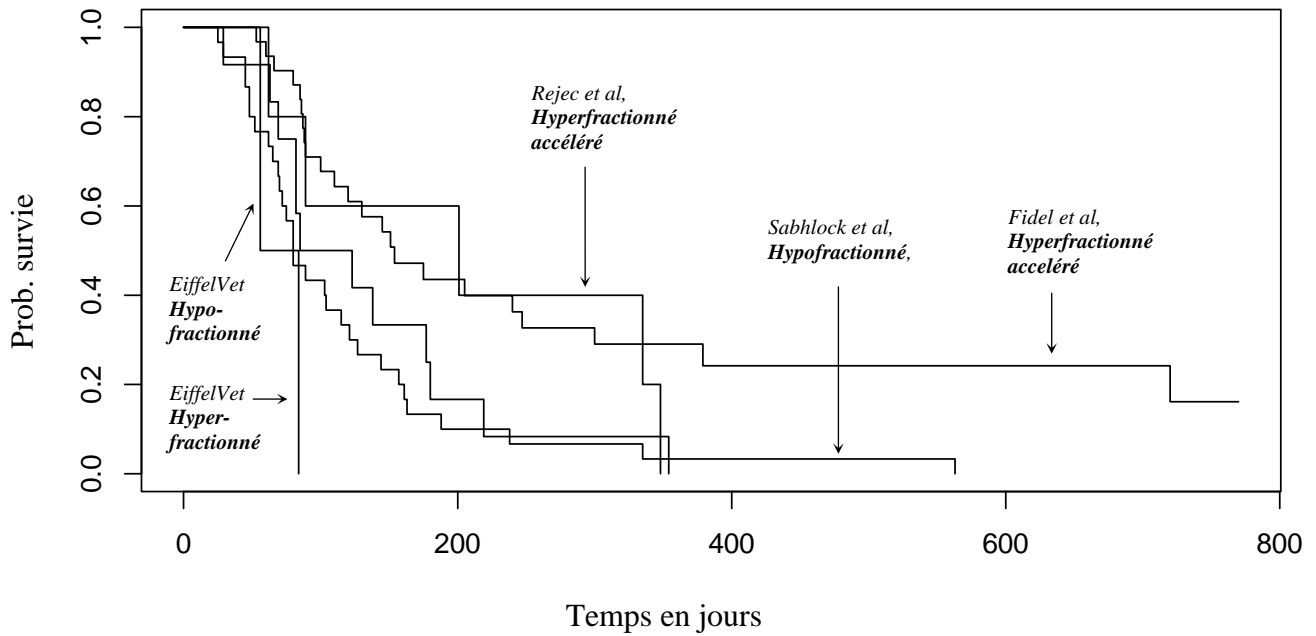


Figure 67: Courbes de survie Kaplan-Meier illustrant le temps de survie pour les chats des différentes études en fonction du protocole de chimio-radiothérapie (graphique par logiciel R).[18], [72], [104]

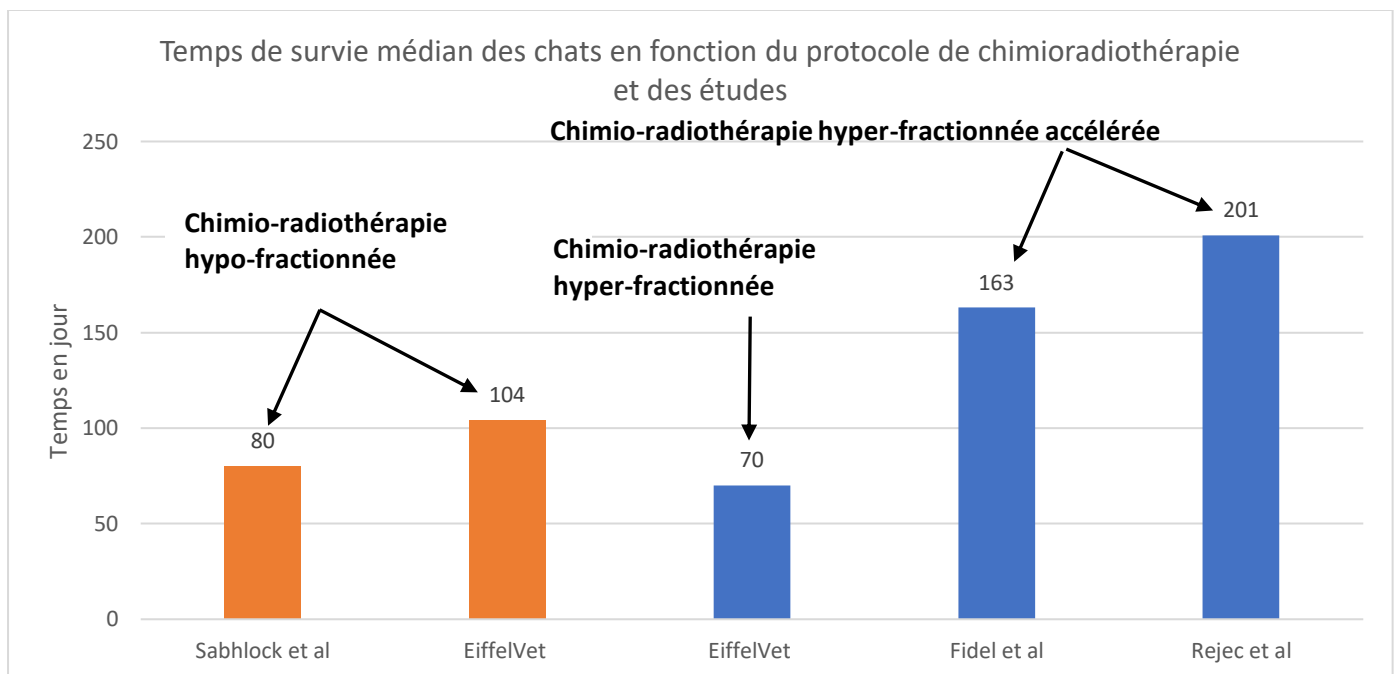


Figure 68 : Diagrammes des médianes de survies pour les chats des différentes études en fonction du protocole de chimio-radiothérapie

Chez le chien, l'étude comparative des courbes de survie entre les différents protocoles de chimioradiothérapie suggère aussi que les protocoles hyperfractionnés accélérés offrent de meilleurs résultats que les protocoles hypofractionnés. En effet, une supériorité significative de la courbe de survie a été observée pour les trois chiens de l'étude de *Rejec et al.*, ayant reçu un protocole de chimioradiothérapie hyperfractionnée accélérée, par rapport aux deux chiens de notre cohorte traités avec un protocole de chimioradiothérapie hypofractionnée. Cette différence a été quantifiée par une valeur de khi-deux de 4,2 et une p-value de 0,03.

En revanche, aucune différence significative n'a été observée entre les chiens recevant un protocole hypofractionné et ceux bénéficiant d'un protocole hyperfractionné non accéléré, ni entre les protocoles hyperfractionnés non accélérés et accélérés.

Ainsi, en comparant les courbes de survie pour les différents protocoles de chimioradiothérapie dans le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux, tant dans les études que dans notre cohorte, nous pouvons conclure à une supériorité de survie pour les chiens recevant un protocole d'hyperfractionnée accélérée par rapport aux protocoles hypofractionnés.

La médiane de survie est significativement plus élevée chez les chiens recevant un protocole de chimio-radiothérapie hyperfractionnée accélérée par rapport à ceux traités avec des protocoles hypofractionnés.

Ainsi, selon les études analysées, la **chimioradiothérapie hyperfractionnée accélérée** semble offrir une **meilleure survie**, tant chez le chat que chez le chien, par rapport aux autres protocoles utilisés pour les chats ou aux protocoles de radiothérapie hypofractionnée pour les chiens.

Cependant, en raison de l'intervalle très court entre les séances dans les protocoles de radiothérapie accélérés, les complications de traitement sont susceptibles d'être plus fréquentes.

Les courbes et les graphiques de survie sont illustrés dans les *figures 69 et 70*.

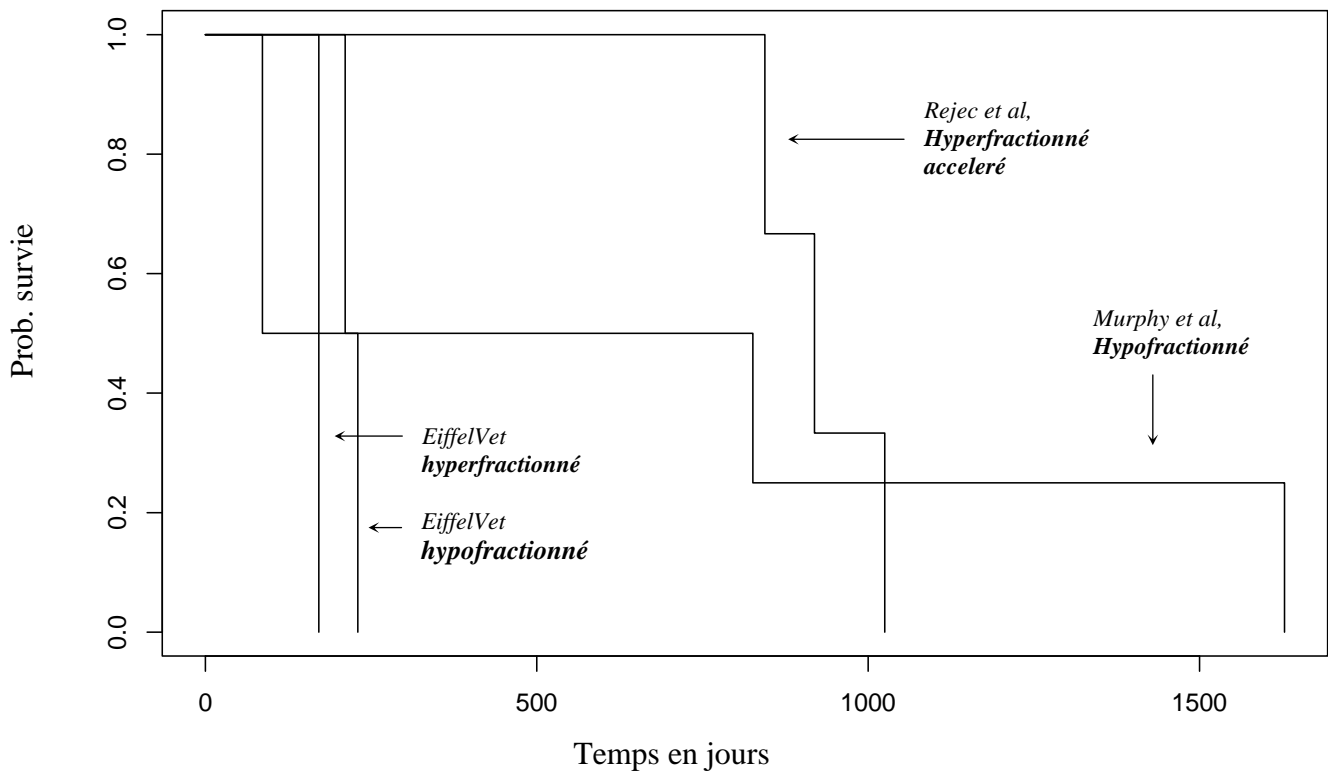


Figure 69: Courbes de survie Kaplan-Meier illustrant le temps de survie pour les chiens des différentes études en fonction du protocole de chimio-radiothérapie (graphique par logiciel R). [18], [113]

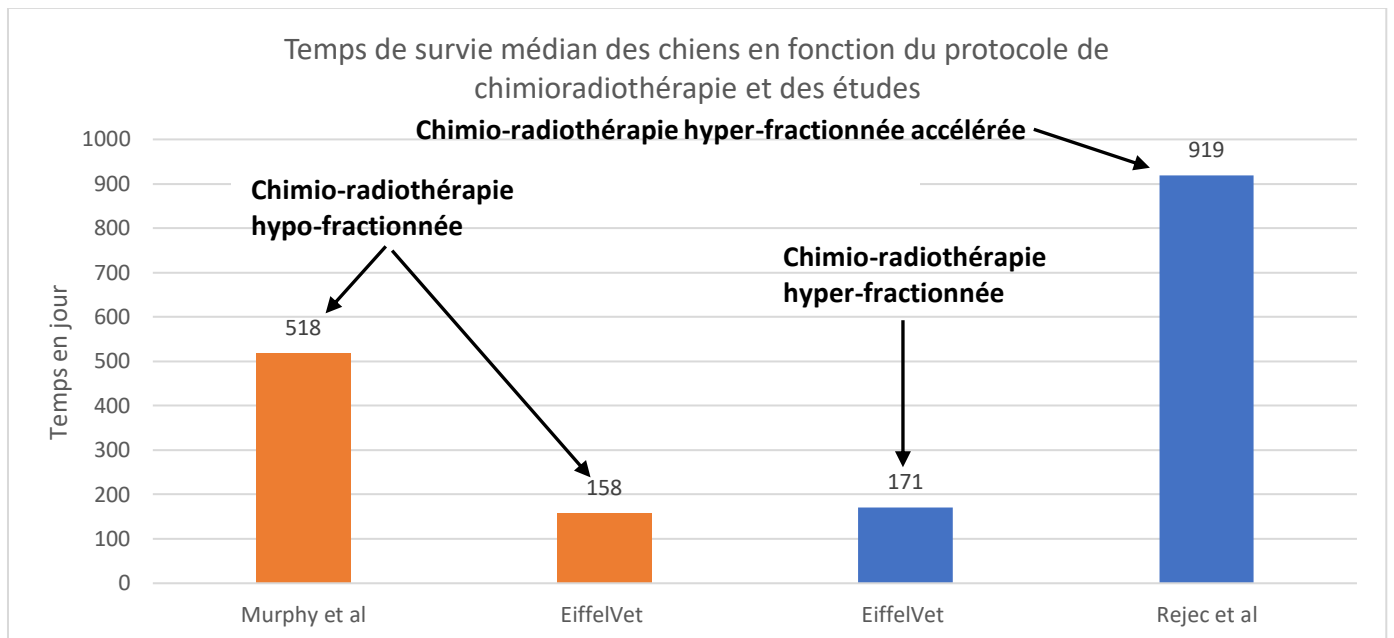


Figure 70 : Diagrammes des médianes de survies pour les chiens des différentes études en fonction du protocole de chimio-radiothérapie. [18], [113]

e) Complications

Des effets secondaires précoces ont été observés chez tous les animaux des études recevant un protocole de chimioradiothérapie hyperfractionné. Une analyse statistique du test du khi-deux avec un risque d'erreur de 5 % a été réalisée pour comparer la répartition des effets secondaires dans les différentes études.

Chez les chats, en ce qui concerne le pourcentage de mucite buccale, il est important de noter que, bien que le pourcentage de mucite de grade 1 observé chez les chats de notre cohorte soit significativement plus élevé que celui des deux autres études, le pourcentage de mucite de grade 2 est, quant à lui, significativement plus bas, avec des p-values de 0,0007 et 0,01 respectivement. En revanche, les deux autres études ne montrent pas de différence significative entre elles selon le test du khi-deux. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été trouvée entre les pourcentages de mucite de grade 3 dans les trois études.

Concernant le pourcentage de dermatite radio-induite, l'étude de *Rejec et al.* a révélé un pourcentage de dermatite de grade 1 chez les chats significativement plus faible, avec une p-value de 0,001, comparé à celui observé dans les deux autres études. Il n'y a pas de différence significative entre ces deux autres études pour ce grade. Par ailleurs, le pourcentage de dermatite de grade 3 est significativement plus élevé chez les chats de l'étude de *Rejec et al.* par rapport aux deux autres cohortes.

En revanche, il n'existe pas de différence significative entre les trois études en ce qui concerne le pourcentage de mucite de grade 2.

Le pourcentage de chats présentant une dermatite radio-induite de grade 3 est **significativement plus élevé** dans l'étude de *Rejec et al.*

Pour les chiens, les pourcentages de mucite diffèrent significativement pour les grades 2 et 3. En particulier, les chiens de l'étude de *Rejec et al.* présentent une proportion significativement plus élevée de mucite de grade 3 par rapport à ceux de notre cohorte, avec une p-value de 0,04. En revanche, il n'y a pas de différence significative concernant l'incidence de dermatite radio-induite entre les deux cohortes de chiens.

Le pourcentage de chiens présentant une mucite de grade 3 est **significativement plus élevé** dans l'étude de *Rejec et al.*

Ainsi, il semble que les animaux de l'étude de *Rejec et al.* recevant un protocole de chimioradiothérapie **hyperfractionné accéléré**, présentent des complications précoces significativement plus importantes.

Pour les complications tardives chez les chats, les différences d'incidence concernant l'aphonie, la fibrose linguale ou labiale, et l'ostéonécrose ne sont pas significatives entre les trois études, avec des p-values respectives de 0,27, 0,69 et 0,78.

Chez les chiens, l'incidence d'otite externe n'est pas significativement différente. En revanche, les pourcentages d'alopécie et de neutropénie varient de manière significative entre les deux cohortes, avec une valeur p de 0,04.

Le pourcentage de chiens présentant une alopécie est **significativement plus élevé** dans l'étude de *Rejec et al.*

Des traitements de soutien à base d'anti-inflammatoires et d'antibiotiques ont été utilisés chez tous les animaux.

Les effets secondaires précoces sont résumés dans le *tableau XLIX*.

Effets secondaires précoces	Mucite radio-induite (%)			Dermatite radio-induite (%)		
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Chats						
<i>Fidel et al</i>	9,7	80,6	9,7	77,4	9,7	
<i>Rejec et al</i>		100			40	60
<i>EiffelVet</i>	100			100		
Chiens						
<i>Rejec et al</i>			100		33,3	66,7
<i>EiffelVet</i>		100				

Grade mucite (chat)	p-value	Grade dermatite (chat)	p-value
Grade 1	0,0007	Grade 1	0,001
Grade 2	0,01	Grade 2	0,15
Grade 3	0,69	Grade 3	2,10E-05

Tableau XLIX : Récapitulatif des complications précoces des protocoles de chimioradiothérapie hyperfractionnée, dans les études et dans notre cohorte, ainsi que des tests du khi-deux associés.

Les effets secondaires tardifs sont résumés dans le *tableau L*.

Effets secondaires tardifs (%)			
Chats	Aphonie	Fibrose linguale/labiale	Ostéoécrose
<i>Fidel et al</i>	3,2	9,7	6,4
<i>Rejec et al</i>	20		
<i>EiffelVet</i>			
Chiens	Otite externe	Alopécie/leucotrichie	Neutropénie
<i>Rejec et al</i>	66,7	100	
<i>EiffelVet</i>			100

Tableau L : Tableau récapitulatif des complications tardives des protocoles dans les études et dans notre cohorte

Pour approfondir l'étude des complications précoces en fonction du protocole de **chimio-radiothérapie** chez le chien et le chat, une analyse comparative des effets secondaires entre les différentes études a été effectuée à l'aide d'un test du khi-deux, avec un risque d'erreur de 5 %. [18], [72], [104]

La comparaison des grades de mucites selon le protocole de chimioradiothérapie utilisé montre des pourcentages significativement différents pour tous les grades, chez le chien et le chat.

Chez les chats, la différence de pourcentage de mucites de grade 2 entre ceux recevant un protocole de radiothérapie hypofractionnée et ceux recevant un protocole de radiothérapie accélérée n'est pas significative, bien que les deux soient significativement supérieurs au pourcentage observé chez les chats recevant un protocole de radiothérapie hyperfractionnée.

On observe un pourcentage significativement plus élevé de mucites de grade 3 chez les chiens et les chats recevant un protocole de radiothérapie hyperfractionnée accélérée par rapport aux deux autres protocoles. De même, chez les chats, la mucite de grade 1 est significativement plus fréquente avec un protocole de radiothérapie hyperfractionnée par rapport aux chats recevant un protocole de radiothérapie hypofractionnée, qui eux présentent un pourcentage significativement plus élevé de mucites de grade 2.

Le pourcentage de mucite de grade 3 est **significativement plus élevé** pour les protocoles de chimioradiothérapie **hyperfractionnée accélérée** par rapport aux autres protocoles de chimioradiothérapie chez le chat et le chien.

L'étude comparative suggère donc que la chimiothérapie hyperfractionnée accélérée est moins bien tolérée que la radiothérapie non accélérée ou hypofractionnée.

Les résultats du test et la répartition des effets secondaires précoces observés pour les différents protocoles de chimioradiothérapie chez les chiens et les chats des études et de notre cohorte sont récapitulés dans le *tableau LI* et la *figure 71*.

Grade (chat)		p-value	Grade (chien)		p-value
Grade 1		1,10E-06	Grade 1		/
Grade 2		1,17E-06	Grade 2		0,0001
Grade 3		0,01	Grade 3		1,00E-04

Tableau LI : Résultats du test Khi-deux pour les grades de mucite chez le chat (gauche) et le chien (droite) avec un risque d'erreur de 5%

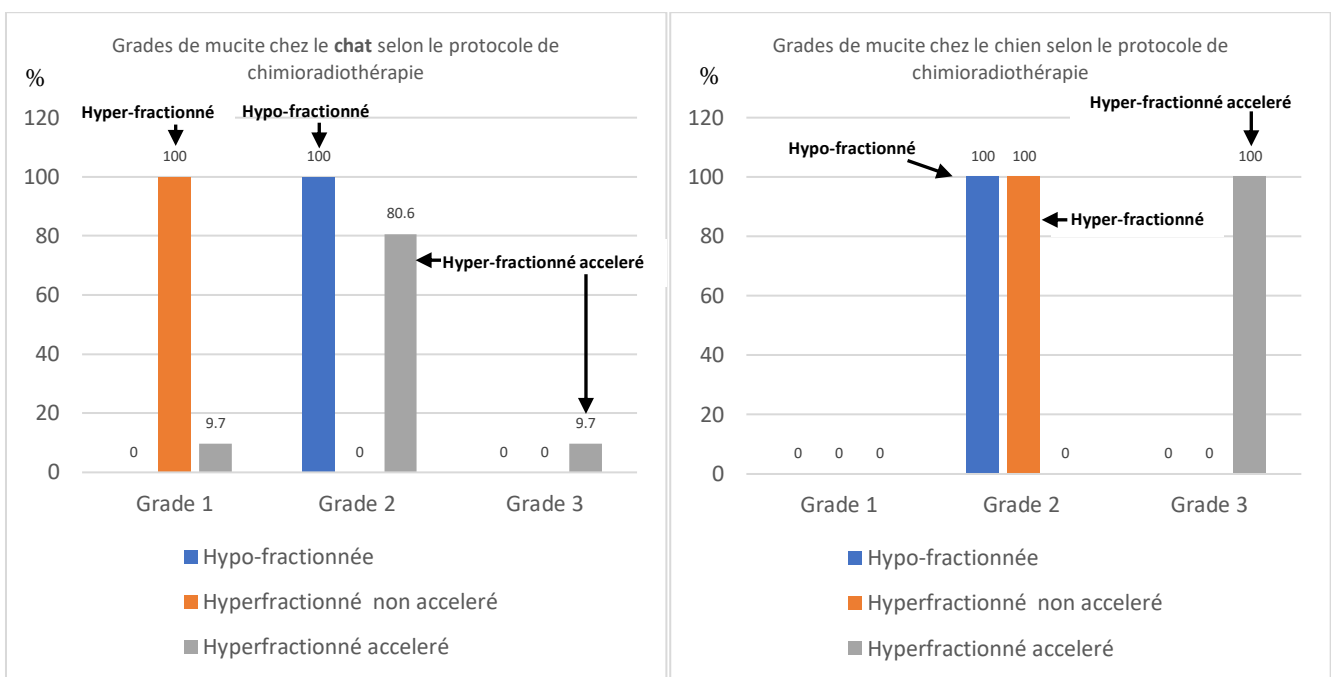


Figure 71 : Répartition des grades de mucites selon le protocole de chimioradiothérapie chez les chats (gauche) et les chiens (droite) [18], [72], [104]

Pour approfondir la comparaison des complications tardives en fonction du protocole de **chimioradiothérapie** chez le chien et le chat, une analyse comparative entre les différentes études a été effectuée à l'aide d'un test du khi-deux, avec un risque d'erreur de 5 %.

Chez les chats, les résultats montrent un pourcentage significativement supérieur d'aphonie et d'ostéonécrose chez ceux recevant un protocole de radiothérapie hyperfractionné accéléré par rapport aux deux autres protocoles. En revanche, il n'y a pas de différence significative dans les pourcentages de fibroses linguales et de fistules oro-nasales entre les trois protocoles, les différences observées entre les protocoles de radiothérapie hyperfractionnés accélérés et les protocoles de radiothérapie non accélérés et hypofractionnés n'étant pas significatives, avec des p-values de 0,28 et 0,3 respectivement.

Le pourcentage d'aphonie et d'ostéonécrose est **significativement plus élevé** pour les protocoles de chimioradiothérapie **hyperfractionnée accélérée** par rapport aux autres protocoles de chimioradiothérapie chez le chat.

Chez le chien, la comparaison de la répartition des complications tardives selon le protocole de chimioradiothérapie montre des pourcentages significativement différents pour toutes les complications sauf la neutropénie. En effet, les pourcentages d'otite externe et d'alopecie et/ou leucotrichie sont significativement supérieurs chez les chiens recevant une radiothérapie hyperfractionnée accéléré par rapport aux deux autres protocoles. Le pourcentage de neutropénie est significativement plus élevé chez les chiens recevant une radiothérapie hyperfractionnée non accéléré par rapport à ceux recevant une radiothérapie accélérée, mais cette différence n'est pas significative par rapport aux chiens recevant une radiothérapie hypofractionnée, avec une p-value de 0,07. De même, la différence entre les radiothérapies hypofractionnée et hyperfractionnée accéléré pour la neutropénie n'est pas significative, avec une p-value de 0,3.

Le pourcentage d'otite externe et d'alopecie/leucotrichie est **significativement plus élevé** pour les protocoles de chimioradiothérapie **hyperfractionnée accélérée** par rapport aux autres protocoles de chimioradiothérapie chez le chien.

Ainsi, chez le chien et le chat, les études statistiques semblent indiquer que les protocoles de **chimioradiothérapie hyperfractionnée accélérée** entraînent une **augmentation des effets secondaires précoces et tardifs** par rapport aux autres protocoles de chimioradiothérapie.

Les résultats du test et la répartition des effets secondaires tardifs observés pour les différents protocoles de chimioradiothérapie chez les chiens et les chats des études et de notre cohorte sont récapitulés dans le *tableau LII* et la *figure 72*.

Complications (chat)		p-value	Complications (chien)		p-value
Aphonie		0,03	Otite externe		0,005
Fibrose linguale/labiale		0,5	Alopecie/leucotrichie		2,00E-04
Ostéonécrose		0,03	Neutropénie		0,12

Tableau LII : Résultats du test Khi-deux pour les complications tardives (gauche) et le chien (droite) avec un risque d'erreur de 5%

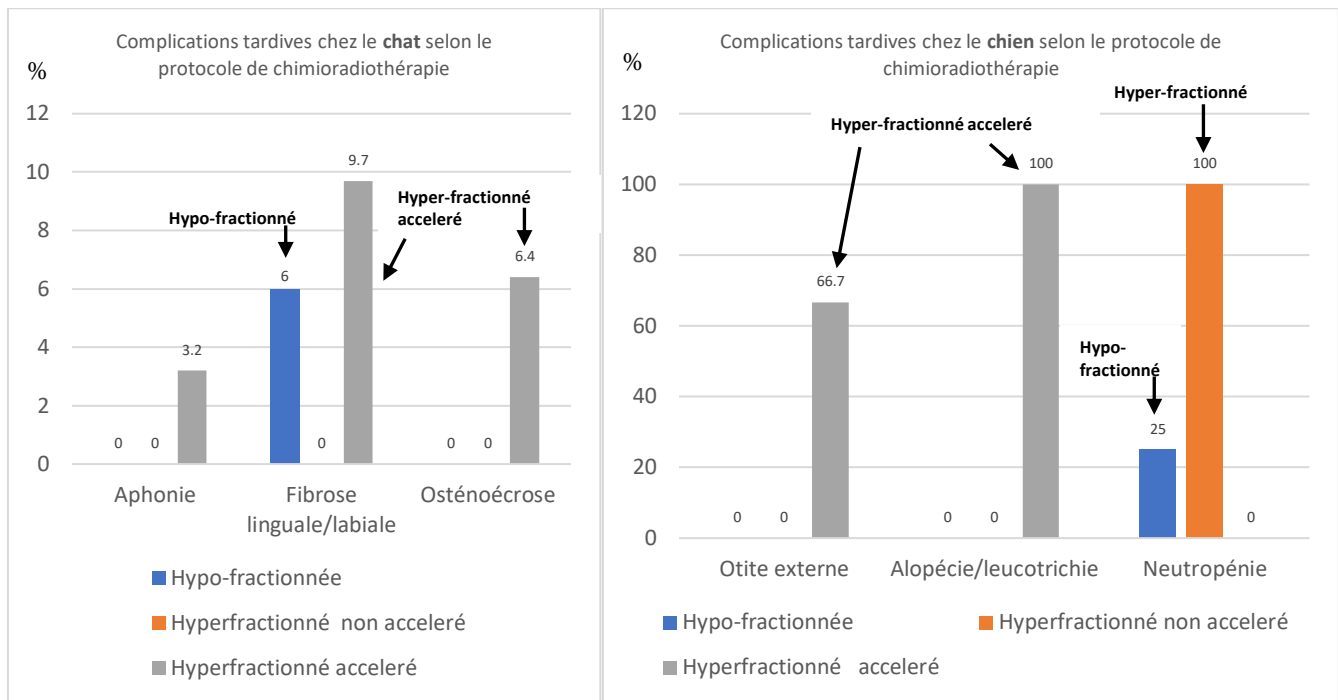


Figure 72 : Complications tardives selon le protocole de chimioradiothérapie chez les chats (gauche) et les chiens (droite)

Enfin, pour comparer les courbes de survie ainsi que les complications associées à un protocole de **chimioradiothérapie hyperfractionnée accélérée**, avec ou sans chimiothérapie concomitante, nous analyserons les résultats des deux études menées par *Fidel et al.*, en 2007 et 2011. [78], [104]

Les courbes de survie ont été comparées à l'aide du test de log-rank, montrant une supériorité significative de la survie avec l'ajout de chimiothérapie concomitante à un protocole de radiothérapie hyperfractionnée accélérée. La médiane de survie des chats recevant une chimiothérapie concomitante était de **163** jours, nettement supérieure aux **86** jours observés chez ceux traités sans chimiothérapie concomitante.

La médiane de survie des chats traités par **chimio**-radiothérapie hyperfractionnée accélérée, est **significativement supérieure** à ceux traités par radiothérapie hyperfractionnée accélérée.

Une comparaison des complications précoces, telles que les grades de mucites radio-induites, a été effectuée à l'aide d'un test du khi-deux avec un risque d'erreur de 5 %.

Bien qu'il n'y ait pas de différence significative pour le grade 1 entre les deux protocoles, les chats recevant un protocole de chimioradiothérapie présentent un pourcentage significativement plus élevé de mucites de grade 2. En revanche, le pourcentage de mucites de grade 3 est significativement plus faible chez ces chats par rapport à ceux recevant un protocole de radiothérapie sans chimiothérapie.

Le pourcentage de mucite de grade 3 est **significativement plus élevé** chez les chats ne recevant **pas** de chimiothérapie concomitante.

Ainsi, selon l'étude comparative des courbes de survie, il semble que **l'ajout de chimiothérapie concomitante** à un protocole de **radiothérapie hyperfractionnée accélérée** soit associé à une **médiane de survie plus longue** et à une mucite de grade plus faible.

Les courbes de survie et les résultats du test khi-deux associées aux complications pour ces deux études sont représentées dans les *figures 73 et 74* et le *tableau LIII*.

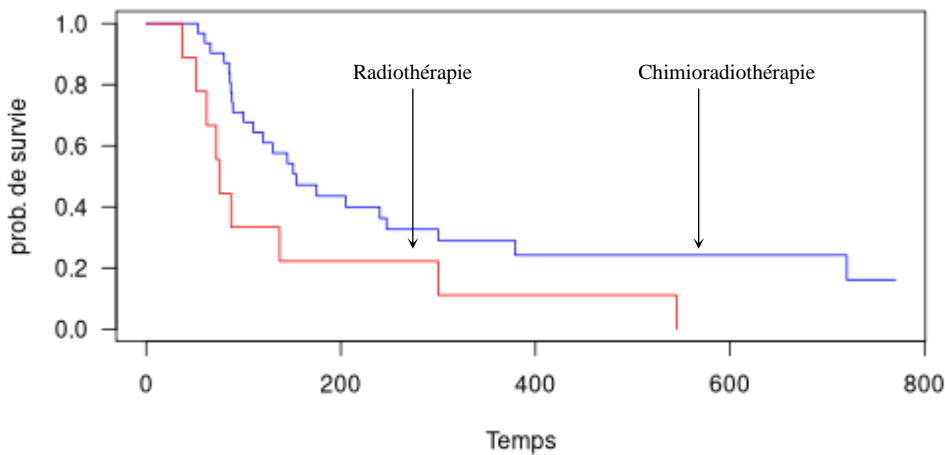


Figure 73 : Courbes de survie Kaplan-Meier illustrant le temps de survie des animaux des études de Fidel et al en fonction de la radiothérapie hyperfractionnée accélérée avec chimiothérapie concomitante (bleu) ou non (rouge) ($p=0,03$)

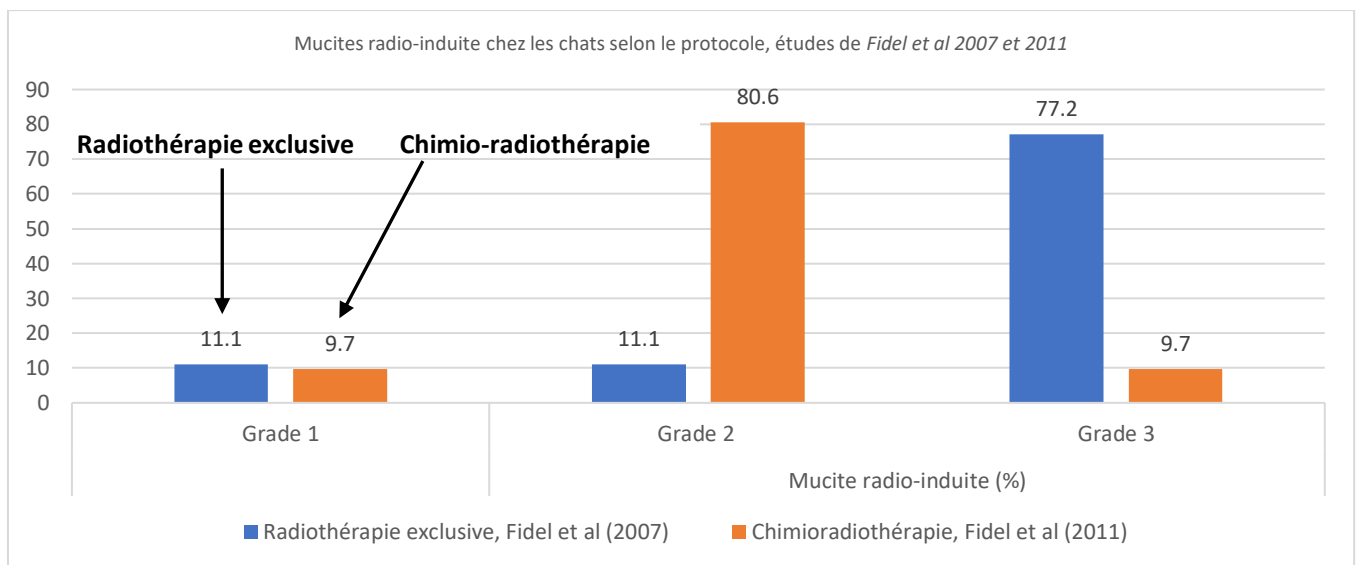


Figure 74 : Répartition en % des grades de mucites radio-induites les chats des deux études de Fidel et al selon l'ajout de chimiothérapie (orange) ou non (bleue) à une radiothérapie hyperfractionnée accélérée

Grade	p-value
Grade 1	0,89
Grade 2	0,0001
Grade 3	3,27E-05

Tableau LIII : résultats du test Khi-deux avec un risque d'erreur de 5% associés.[78], [104]

3) Conclusion

La première partie de l'étude portait sur l'évaluation des temps de survie de 38 animaux ayant reçu de la radiothérapie par orthovoltage pour un carcinome épidermoïde de la cavité buccale à la clinique EIFFELVET, sur la période allant du 1er janvier 2018 au 1er novembre 2023. Dans la seconde partie de cette étude rétrospective, l'objectif était d'identifier d'éventuelles expositions d'intérêt afin d'évaluer leur corrélation statistique avec le temps médian de survie.

À la suite d'analyses de survie de Kaplan-Meier, le temps de survie médian des cas de notre échantillon s'est établi à **86,6 jours** pour l'ensemble des protocoles, à **95,3 jours** pour les protocoles de radiothérapie exclusive, et à **85,4 jours** avec l'ajout de chimiothérapie radiosensibilisante.

L'étude a analysé la survie des animaux traités par radiothérapie orthovoltage pour les carcinomes épidermoïdes buccaux, en évaluant également l'influence de la chimiothérapie concomitante sur leur survie. Aucune corrélation statistiquement significative n'a été trouvée entre la survie des animaux et les variables examinées.

L'étude comparative avec les données de la littérature a permis de comparer les résultats obtenus dans notre échantillon à ceux des études utilisant des protocoles similaires, mais avec de la radiothérapie en mégavoltage.

Les résultats de l'étude comparative des courbes de survie chez le chien et le chat suggèrent que la **chimioradiothérapie hyperfractionnée accélérée** offre une **efficacité thérapeutique supérieure** par rapport aux protocoles de chimioradiothérapie hypofractionnés ou hyperfractionnés non accélérés. Toutefois, ce protocole est également associé à une **augmentation des effets secondaires précoces et tardifs**.

L'étude comparative des complications liées au traitement ne semble **pas** montrer **d'aggravation** des effets secondaires due à **l'ajout de chimiothérapie concomitante à la radiothérapie**, quel que soit le protocole.

Des études comparatives sont essentielles pour approfondir notre compréhension des relations entre les variables étudiées et la survie des patients traités par radiothérapie palliative, qu'ils aient reçu ou non une chimiothérapie concomitante. Les études existantes montrent des résultats prometteurs pour la radiothérapie associée à une chimiothérapie concomitante radio-sensibilisante, suggérant un potentiel bénéfice de cette approche.

Cependant, en raison du nombre limité de cas et de l'absence de groupe témoin dans la plupart des études, il est difficile de tirer des conclusions statistiquement significatives.

En outre, la non-uniformité entre les études complique l'obtention de conclusions fiables, tant pour notre cohorte que pour les études examinées. Cette difficulté est liée à l'hétérogénéité des cohortes, des traitements et des espèces étudiées, ainsi qu'à la variabilité des stades cliniques, principalement en raison de la nature rétrospective des recherches.

Cela souligne la nécessité de concevoir de nouveaux essais cliniques, en introduisant notamment un groupe témoin, en homogénéisant les cohortes et les traitements, et en limitant les facteurs susceptibles d'introduire des biais. Ces mesures permettraient d'obtenir des résultats plus pertinents et interprétables.

Le modèle exploratoire présenté ci-dessous vise à élaborer un protocole d'essai clinique thérapeutique afin d'évaluer l'efficacité thérapeutique, la tolérance et le potentiel avantage en termes de survie de l'ajout de chimiothérapie concomitante à la radiothérapie.

II) Modèle exploratoire en vue d'un essai clinique

Les études de survie antérieures suggèrent que la chimio-radiothérapie offre des perspectives prometteuses pour le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux chez les chats et les chiens.

Les radiothérapies hyper-fractionnées accélérées, qui nécessitent deux séances par jour, montrent des courbes de survie prolongées par rapport à d'autres protocoles, malgré des effets secondaires aigus importants. Cependant, en raison des contraintes organisationnelles, telles que les deux anesthésies quotidiennes, ce protocole est difficile à mettre en œuvre tant pour les animaux que pour le personnel.

Dans ce contexte, il a été jugé pertinent de proposer un protocole de radiothérapie hyper-fractionné non accéléré, comprenant 9 séances de 4 Gy réparties sur 3 semaines, pour un total de 36 Gy. Une chimiothérapie radio-sensibilisante à base de carboplatine sera administrée en concomitance, complétée par trois doses supplémentaires. La chimiothérapie métronomique avec du cyclophosphamide sera débutée après le dernier traitement. Elle sera administrée par voie orale à faibles doses quotidiennes pendant une durée de 8 mois.

Pour surmonter les difficultés d'analyse et de comparaison des protocoles identifiées dans la littérature vétérinaire existante, cet essai intègre un groupe témoin éthiquement acceptable. Ce groupe sera soumis à un protocole de radiothérapie exclusive, suivi d'une chimiothérapie métronomique, qui débutera en même temps que dans l'autre bras de l'étude, soit 11 semaines après la fin de la radiothérapie. Cette chimiothérapie de relais sera utilisée dans les deux groupes du protocole afin d'évaluer spécifiquement l'effet de la radio-sensibilisation induite par le carboplatine. Elle débutera après la fin du traitement par le carboplatine pour limiter la toxicité cumulée.

Peu coûteux, peu contraignant et réalisable à domicile, la chimiothérapie métronomique, grâce à ses effets immunomodulateurs et anti-angiogéniques, vise à contrôler et maintenir les cellules tumorales résiduelles en dormance par une pression thérapeutique continue.

Ce protocole, qui associe une chimiothérapie concomitante à une radiothérapie hyper-fractionnée suivie d'un traitement métronomique, vise à améliorer le contrôle tumoral tout en préservant la qualité de vie des animaux dans la gestion des carcinomes épidermoïdes buccaux.

Le critère principal de cet essai est d'évaluer la survie globale à 1 et 2 ans, avec des critères secondaires comprenant la survie sans progression et l'évaluation de la toxicité aiguë et tardive.

L'étude vise également à évaluer l'efficacité relative des deux traitements dans chaque sous-groupe en fonction des stades cliniques.

Références réglementaires

Articles R. 5141-2 à R. 5141-12 du Code de la Santé Publique

Libellé :

Évaluation de l'efficacité d'un protocole de **chimio-radiothérapie hyper-fractionnée** au **Carboplatine** suivie d'une **chimiothérapie métronomique** au **Cyclophosphamide** pour le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux chez les chiens et les chats.

Résumé :

À ce jour, les traitements actuels des carcinomes épidermoïdes buccaux n'ont pas significativement amélioré le taux de survie global, les récurrences étant à la fois rapides et fréquentes. Cette situation résulte principalement de la résistance des tumeurs aux protocoles de radiothérapie conventionnels, due à l'hypoxie cellulaire et à un taux élevé de repopulation cellulaire entre les séances de traitement. En outre, le contrôle tumoral est souvent de courte durée, conduisant à des récurrences rapides.

En médecine vétérinaire, la radiothérapie « hyper-fractionnée » a pour objectif d'anticiper l'effet de repopulation tumorale afin d'optimiser l'impact sur les tissus cancéreux tout en réduisant les effets secondaires sur les tissus sains. Cela se fait en administrant un grand nombre de fractions à faible dose, tout en visant une dose totale équivalente ou supérieure. Dans ce contexte, l'intégration de la chimiothérapie radio-sensibilisante, suivie d'une chimiothérapie métronomique, apparaît comme une approche prometteuse pour surmonter les résistances tumorales et maintenir un contrôle tumoral à moyen et long terme.

Le Carboplatine, un agent alkylant dérivé du platine, agit en perturbant la croissance des cellules cancéreuses en formant des liaisons avec leur ADN, ce qui entrave leur capacité à se diviser et à proliférer. Le Cyclophosphamide, un autre agent alkylant de type moutarde azotée, exerce un effet cytotoxique en agissant directement sur l'ADN, inhibant sa transcription et sa réplication, tout en ayant un effet immunomodulateur.

Cette approche de chimio-radiothérapie concomitante suivie d'une chimiothérapie métronomique de relais, vise à accroître l'efficacité de la radiothérapie en ciblant différentes voies de prolifération cellulaire, surmontant ainsi les défis liés à la radio-résistance et permettant un contrôle tumoral plus durable.

L'essai thérapeutique, désigné sous le nom de "Hr-RCT", vise à évaluer l'efficacité thérapeutique de l'ajout de Carboplatine, administré en concomitance avec une radiothérapie « hyperfractionnée » pour le traitement des carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale chez le chien et le chat.

Cet essai prend en considération les différents stades cliniques de la maladie au sein de chaque espèce.

La classification des patients se fera en deux catégories basées sur leur espèce, puis seront subdivisés en fonction de leurs stades cliniques respectifs.

Une randomisation sera ensuite entreprise entre les deux protocoles de traitement ci-dessous, dans le but d'évaluer la réponse tumorale ainsi que la survie.

* Schéma thérapeutique « RT » : Les patients recevront exclusivement un protocole de radiothérapie hyper-fractionnée sur une période de 3 semaines suivie d'une chimiothérapie métronomique à base de cyclophosphamide.

* Schéma thérapeutique « RCT » : Les patients seront soumis au même protocole de radiothérapie, incluant l'administration simultanée de Carboplatine suivi d'une chimiothérapie métronomique à base de cyclophosphamide.

Après l'attribution d'un schéma de radiothérapie, tous les animaux suivront le même schéma thérapeutique sauf en cas de progression tumorale ou de survenue de toxicités inacceptables.

Les animaux de chaque groupe seront hospitalisés pendant la semaine et pourront être rendus à leurs propriétaires le temps du week-end.

Les propriétaires seront contactés par téléphone quotidiennement pour recevoir des nouvelles de leur animal pendant l'hospitalisation.

Un suivi continu de la santé de l'animal sera effectué par le biais d'appels téléphoniques jusqu'à la finalisation de l'étude.

Critère d'inclusion :

- Confirmation histologique du carcinome épidermoïde de la cavité buccale
- Non éligible à une chirurgie à visée curative
- Apte à recevoir un traitement de chimio-radiothérapie
- Maladie qualitativement mesurable
- Fiche d'information et consentement éclairé signés par les propriétaires

Critère de non-inclusion :

- Chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie antérieure pour le traitement de la tumeur
- Affection, ou anomalie de laboratoire susceptibles de fausser les résultats de l'étude
- Existence d'une autre tumeur maligne diagnostiquée ayant requis une prise en charge active au cours des trois dernières années.
- Gestation ou lactation

Critère d'évaluation principal :

- Survie globale à 1 et 2 ans

Critère d'évaluation secondaire :

- Réponse tumorale
- Tolérance et toxicité des traitements de chimio-radiothérapie selon les critères du VCOG et du VRTOG
- Survie sans événement

Nom des médicaments concernés par l'essai :

- *Womastin* ® (Carboplatin Injection BP 450 mg/45ml)
- *Endoxan* ® (Cyclophosphamide, comprimé 50 mg)

Type de l'essai : Prospectif

Phase de l'essai : Pilote

1) Objectif de recherche

Objectifs principaux :

- Évaluer l'efficacité de l'association concomitante de chimiothérapie à la radiothérapie en termes de prolongation de la durée de survie.

Objectifs secondaires :

- Définir l'efficacité de l'association concomitante de chimiothérapie à la radiothérapie en termes de prolongation de la survie sans progression.
- Définir l'efficacité de l'association concomitante de chimiothérapie combinée à la radiothérapie en vue d'obtenir des résultats fonctionnels améliorés et une élévation de la qualité de vie.
- Définir la tolérance et la sécurité de l'association concomitante de chimiothérapie à la radiothérapie suivie d'une chimiothérapie métronomique.

2) État des lieux et revue de la littérature

Selon les recherches recensées dans la littérature, les animaux recevant seulement un traitement **médical** palliatif présentent une médiane de survie de 44 jours pour les chats et de 55 jours pour les chiens. [42], [43]

Lorsqu'ils sont soumis à un traitement de **radiothérapie exclusive hypo-fractionnée**, les durées de survie médianes vont de 60 à 113 jours pour les chats et jusqu'à 365 jours pour les chiens. On note une interruption fréquente de la radiothérapie lorsqu'aucun bénéfice ou amélioration n'est observé. [71], [72], [73]

Plusieurs protocoles de **radiothérapie hyper-fractionnée** ont été recensés dans la littérature. Dans une étude portant sur 21 chats, un protocole administrant un total de 42 Gy avec 5 fractions par semaine sur deux semaines a abouti à une médiane de survie de 174 jours. [75] Pour les chiens, les études ont utilisé des protocoles totalisant 40 à 48 Gy, avec 3 à 4 fractions par semaine sur une période de 4 semaines, ce qui a entraîné des durées de survie allant de 270 à 450 jours. [44], [76], [77]

Enfin, pour des protocoles de **radiothérapie hyper-fractionnée accélérée**, comprenant deux fractions par jour étalée sur 9 jours, la survie médiane s'élevait à 86 jours chez 9 chats. [78]

Ces médianes de survie faibles, combinées à l'efficacité limitée de la radiothérapie en monothérapie, ont conduit à l'intégration d'agents radio-sensibilisants dans le but de surmonter les défis liés à la radorésistance.

Ainsi, dans le cas de protocoles de **chimio-radiothérapie hypo-fractionnée** avec du Carboplatine, les temps de survie médians ont été de 84 jours pour les chats et de 518 jours pour les chiens. [72], [119]

Lors de protocoles de **chimio-radiothérapie hyper-fractionnée** avec du Carboplatine chez des chiens, les médianes de de survie allaient de 270 à 421 jours. [111], [112]

Par ailleurs, lorsque la **chimiothérapie** avec du Carboplatine était ajoutée à un protocole de radiothérapie **hyper-fractionné et accéléré**, la durée médiane de survie s'élevait de 163 jours à 2017 jours chez les chats et de 922 jours chez les chiens. [18], [104]

Enfin, lorsque la **polychimiothérapie** associant **Bléomycine, Piroxicam et Thalidomide** a été ajoutée à un protocole de radiothérapie **hyper-fractionnée et accélérée** chez les chats, la durée médiane de survie des animaux était de 136 jours. [101]

Enfin, l'étude comparative détaillée mentionnée précédemment suggère que **l'ajout de chimiothérapie concomitante** à un protocole de radiothérapie hyper-fractionnée accélérée apporte un **gain thérapeutique**.

Cependant, bien que l'hyper-fractionnement accéléré vise à limiter la repopulation tumorale entre les fractions, des effets secondaires significatifs y sont inévitablement associés. D'une part, les fractions de radiothérapie biquotidiennes entraînent une toxicité aiguë non négligeable, et d'autre part, la nécessité de deux anesthésies le même jour représente une considération importante pour la santé de l'animal.

Enfin, il convient de souligner qu'aucun protocole de chimio-radiothérapie hyper-fractionnée non accélérée complétée par une chimiothérapie métronomique n'a été relevé dans la littérature, ce qui a motivé la mise en place de cet essai clinique

Initialement considérée comme un traitement uniquement palliatif, la chimiothérapie métronomique est aujourd'hui de plus en plus utilisée en oncologie vétérinaire, soit en monothérapie, soit en combinaison avec une chimiothérapie traditionnelle. Elle se distingue par ses effets secondaires réduits, son coût généralement modeste et son administration facilitée, ce qui la rend plus pratique pour les propriétaires d'animaux. En tant que traitement complémentaire à d'autres thérapies, la chimiothérapie métronomique est efficace grâce à son effet anti-angiogénique et ses propriétés immunomodultrices.

Les doses quotidiennes administrées en chimiothérapie métronomique sont inférieures à celles des traitements conventionnels.

Toutefois, l'accumulation des doses peut parfois conduire à des concentrations plus élevées, entraînant notamment une toxicité vésicale et des cystites hémorragiques stériles dans le cas du Cyclophosphamide. Pour réduire ces risques, une surveillance régulière des fonctions urinaires est essentielle. Dans certains cas, il peut être nécessaire de remplacer le Cyclophosphamide par du Chlorambucil, qui présente une toxicité moindre. [120], [121]

Quelques études ont eu recours à cette chimiothérapie métronomique, dont les données sont résumées dans le *tableau LIV*.

L'étude menée par *Milevoj et al.* en 2022 a utilisé la chimiothérapie métronomique à base de cyclophosphamide pour traiter des tumeurs malignes orales chez 12 chiens. Son objectif était d'évaluer l'impact du traitement sur le contrôle local de la maladie, ainsi que les complications associées.

Les résultats ont révélé un bénéfice clinique chez 50 % des chiens après 1 mois et chez 33 % après 3 mois de traitement. Cependant, à la fin de la période d'observation, 83,3 % des chiens avaient montré une progression de la maladie.

Cette étude présente plusieurs limitations importantes, notamment la taille réduite de l'échantillon, qui restreint la possibilité de comparer les effets entre différents types ou stades de tumeurs, l'hétérogénéité des groupes de traitement et l'absence de groupe de contrôle.

Par conséquent, il est difficile de déterminer si la stabilisation de la maladie chez certains patients peut être spécifiquement attribuée à la chimiothérapie métronomique. [122]

Leo et al., en 2014, mènent une étude sur 24 chats atteints de tumeurs malignes, traitées par chimiothérapie métronomique avec du Cyclophosphamide.

Les chats ont été répartis en deux groupes : le « groupe adjuvant », comprenant 16 chats recevant le cyclophosphamide métabolique en tant que traitement adjuvant après avoir complété d'autres thérapies, et le « groupe palliatif », comprenant 17 chats recevant le cyclophosphamide comme traitement palliatif pour un stade avancé après l'échec d'autres thérapies.

Les médianes sans progression doivent être interprétées avec prudence en raison du manque d'homogénéité des traitements antérieurs et de la diversité des tumeurs, qui présentent des comportements biologiques variés. Il est donc difficile de tirer des conclusions entre les deux groupes. Cependant, l'étude semble indiquer que le cyclophosphamide à faible dose est associé à une faible toxicité, les effets secondaires les plus courants étant des signes gastro-intestinaux légers et transitoires, ainsi qu'une toxicité rénale. [121]

Une troisième étude menée par *Machado et al.* en 2022 a évalué l'efficacité et la toxicité d'un protocole combinant le carboplatine et le cyclophosphamide chez des chiennes atteintes de carcinome mammaire. La chimiothérapie au carboplatine a été administrée en six sessions, avec un intervalle de 21 jours entre chaque séance. Les animaux du groupe recevant également du cyclophosphamide ont été traités quotidiennement par voie orale pendant huit mois après le début de la chimiothérapie au carboplatine. Une meilleure survie a été observée chez les chiens recevant du cyclophosphamide métronomique, sans qu'aucune différence significative n'ait été notée entre les groupes expérimentaux concernant les toxicités.

Cette étude met en évidence des résultats prometteurs pour l'ajout de faibles doses quotidiennes de cyclophosphamide à la chimiothérapie à base de carboplatine chez les chiens. [123]

Étude	<i>Milevoj et al, 2022 [122]</i>	<i>Leo et al, 2022 [121]</i>	<i>Machado et al, 2022[123]</i>
Nombre d'animaux	12 chiens	24 chats (17 palliatifs, 16 adjuvants)	16 chiens
Protocole de chimiothérapie métronomique	<u>Cyclophosphamide</u> 15-25mg/m ² q24h PO + AINS 0,3 mg/kg/24h	<u>Cyclophosphamide</u> Médiane de 14mg/m ² q24h PO + AINS PO : 83%	<u>Carboplatine</u> 300mg/m ² IV + <u>Cyclophosphamide</u> (50%) 12,5mg/m ² PO
Taux de réponse %	Réponse partielle ou stable : À 1 mois : 50% À 3 mois : 33% Maladie progressive : 50%	<u>Groupe palliatif</u> : - Réponse complète ou partielle : 12% - Maladie stable : 82,3% - Maladie progressive : 12%	<u>Groupe Carboplatine + Cyclophosphamide</u> :
Médiane sans récurrence (jours)	30	<u>Groupe adjuvant</u> : 297 <u>Groupe palliatif</u> : 90	<u>Groupe Carboplatine</u> : 398
Médiane de survie (jours)	155	/	<u>Groupe Carboplatine + Cyclophosphamide</u> : >700 (pas atteint à la fin de l'étude)
Complications	Effets secondaires précoces : <u>Toxicité digestive</u> : 25% <u>Toxicité vésicale</u> : : 33,3% <i>Cystite hémorragique stérile</i>	Effets secondaires précoces : <u>Toxicité digestive</u> : 17% <u>Toxicité hématologique</u> : 8% <u>Toxicité rénale</u> : 20% <i>Azotémie légère à modérée</i>	Effets secondaires précoces : <u>Toxicité digestive</u> : 30% <u>Toxicité hématologique</u> : 100% <i>Myélosuppression</i>

Tableau LIV : Récapitulatif des études utilisant du Cyclophosphamide en chimiothérapie métronomique

Au vu des études sur l'efficacité et la toxicité associées au Carboplatine et au Cyclophosphamide, ainsi que de leur innocuité chez le chien et le chat, il semble envisageable de les intégrer dans un **protocole de chimio-radiothérapie hyperfractionnée suivi d'une chimiothérapie métronomique**.

3) Valeur ajoutée du bénéfice attendu

L'addition simultanée de chimiothérapie à la radiothérapie hyper-fractionnée émerge comme une stratégie thérapeutique pour tenter d'augmenter l'efficacité de la radiothérapie sur les cellules tumorales, tout en réduisant les doses de chimiothérapie et de radiothérapie.

Les traitements de chimiothérapie successifs améliorent la survie en exploitant des mécanismes d'action complémentaires. Le carboplatine se fixe à l'ADN, inhibe sa réplication et induit l'apoptose des cellules cancéreuses. Le cyclophosphamide, pour sa part, possède aussi des effets anti-angiogéniques et immunomodulateurs. Il réduit à la fois le nombre et la fonction des lymphocytes T régulateurs, tout en stimulant l'action des cellules immunitaires anti-tumorales. De plus, il cible les cellules endothéliales des vaisseaux tumoraux et modifie les facteurs angiogéniques. Ensemble, ces médicaments agissent de manière cytotoxique, antiangiogénique et immunomodulatrice, contribuant ainsi à un contrôle tumoral prolongé. Leur utilisation successive vise à optimiser l'efficacité thérapeutique tout en minimisant la toxicité cumulative. La chimiothérapie métronomique utilisant des doses faibles de cyclophosphamide est particulièrement bien tolérée à long terme chez les carnivores domestiques. [120], [124], [121]

Le protocole de radiothérapie prévoit une dose totale de 36 Gy, administrée en 9 fractions de 4 Gy chacune, réparties sur 3 semaines. L'objectif est d'optimiser l'efficacité thérapeutique tout en minimisant les effets secondaires buccaux, souvent observés avec des protocoles de radiothérapie plus accélérés. Selon le Dr Jérôme Benoît, spécialiste en radiothérapie diplômé de l'ACVR, dans une communication personnelle, la mandibule d'un carnivore domestique peut tolérer une dose totale de radiothérapie allant jusqu'à 38,5 Gy, répartie sur trois semaines, sans l'ajout chimiothérapie concomitante.

Ainsi, une dose totale de 36 Gy, administrée en 9 fractions et associée à une chimiothérapie concomitante, devrait permettre d'obtenir un effet thérapeutique efficace tout en restant dans les limites tolérées par la muqueuse buccale.

En complétant le protocole de chimio-radiothérapie avec une chimiothérapie métronomique à base de Cyclophosphamide à faible dose quotidienne, on espère obtenir une efficacité thérapeutique prolongée et un meilleur contrôle tumoral local, tout en limitant les toxicités aiguës.

La chimiothérapie métronomique de relais sera administrée dans les deux groupes de traitement après le cinquième cycle de carboplatine, soit 11 semaines après la fin du protocole de radiothérapie. Cela permettra d'évaluer précisément l'effet spécifique du carboplatine tout en minimisant la toxicité globale.

4) Utilisation des résultats de l'essai

Si les résultats attendus sont observés, à savoir une prolongation de la période sans récurrence et de la survie globale ainsi qu'une bonne tolérance au protocole de chimio-radiothérapie hyper-fractionnée, alors l'application pratique de ce protocole pourrait devenir une option envisageable.

5) Sécurité d'utilisation

L'hyper-fractionnement, en raison du nombre élevé de fractions administrées à intervalle de temps réduit, peut entraîner une augmentation de l'incidence des toxicités aiguës.

Les effets biologiques des radiations sont largement conditionnés par le temps, en tenant compte de la fréquence et de l'intervalle entre les fractions, de la durée du traitement, ainsi que de la quantité de radiation totale et par fraction.

De même, la chimiothérapie, même à des doses réduites, comporte des risques significatifs de toxicité nécessitant une surveillance attentive des paramètres hémato-biochimiques avant chaque administration ainsi que tout au long du suivi.

Ainsi, ce protocole vise à atteindre un équilibre pour minimiser les effets secondaires sur les tissus sains tout en préservant une efficacité thérapeutique.

6) Protocole

A. Résumé

Ce protocole de traitement consistera en l'administration d'une dose de 4 Gy, 3 fois par semaine (le lundi, mercredi et vendredi), pendant une période de 3 semaines, pour un total de 36 Gy.

L'objectif est de parvenir à une dose totale similaire à celle des protocoles de radiothérapie hyper-fractionnées accélérées, mais sur une période trois fois plus étalée, afin de réduire les effets secondaires aigus tout en maintenant une efficacité thérapeutique comparable. Ainsi, plutôt que d'opter pour des fractions biquotidiennes de 3,5 Gy pendant 7 jours, nous proposons d'administrer une fraction de 4 Gy sur une période de 3 semaines pour un total de 36 Gy.

Le Carboplatine sera administré le premier et le troisième lundi, une heure après la séance de radiothérapie. Une troisième dose sera administrée 21 jours après la deuxième, suivie de deux doses supplémentaires à intervalles de 21 jours, pour un total de cinq doses, sous réserve que les bilans hémato-biochimiques soient permissifs.

Conformément aux directives réglementaires sur les bonnes pratiques d'utilisation des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire, telles que définies par le décret de 2009, un isolement de 24 heures après l'administration de Carboplatine est requis. [92]

Le Cyclophosphamide sera débuté trois semaines après la dernière dose de carboplatine, et sera administré quotidiennement pendant huit mois dans les deux bras de traitement.

B. Radiothérapie

La radiothérapie sera délivrée par un accélérateur linéaire de photons par mégavoltage couplé à un système de planification de traitement pour une dosimétrie informatisée.

Les propriétaires amèneront leur animal le lundi de chaque semaine et le récupéreront le vendredi soir de la même semaine. L'animal sera ensuite réadmis le lundi suivant, permettant ainsi une hospitalisation de 15 jours, à l'exception des week-ends.

Cette approche simplifiera la coordination des protocoles en ayant les animaux déjà présents sur place, favorisant ainsi une surveillance clinique continue tout au long du traitement.

Avant la première séance, la dosimétrie ainsi que les différents paramètres d'irradiation seront ajustés en fonction de la localisation, l'aspect et le volume de la tumeur.

L'examen tomodensitométrique va permettre de repérer le volume tumoral ainsi que les organes à risque. Une dosimétrie informatisée va permettre de définir la distribution de la dose.

Les zones irradiées engloberont la tumeur ainsi que les nœuds lymphatiques s'ils sont infiltrés.

La dose sera délivrée de façon homogène, avec une dose totale de 36 Gy à la tumeur et de 30 Gy aux ganglions infiltrés.

Les séances de radiothérapie seront effectuées sous anesthésie générale. Une induction au propofol par titration sera administrée par voie intraveineuse, suivie d'un relais gazeux à l'isoflurane.

Ce protocole est choisi en raison de son faible risque anesthésique.

Avant chaque séance de traitement, la zone irradiée sera surveillée attentivement pour évaluer l'éventuelle apparition d'effets secondaires. Dans ce cas, la dose administrée sera réduite et un traitement symptomatique sera mis en place.

C. Chimiothérapie :

La posologie du Carboplatine sera déterminée en fonction de la surface corporelle (SC en m²) calculée à partir du poids corporel (PC en g) avec la formule suivante :

$$\text{SC (en m}^2\text{)} = (\text{PC})^{(2/3)} \times 10^{(-3)}.$$

L'administration d'un antiémétique tel que du *Maropitant* sera effectuée une heure avant l'administration de la chimiothérapie.

a) CARBOPLATINE

Le Carboplatine sera administré par voie intraveineuse le lundi de la première et troisième semaine, soit une heure après la première et la septième séance de radiothérapie.

La dose thérapeutique en monothérapie est de 240 mg/m² chez le chat et de 300 mg/m² chez le chien, avec une administration tous les 21 jours. [106]

Dans le cadre de l'étude, la dose sera de 75 mg/m² pour les chats et de 150 mg/m² pour les chiens, soit la moitié de la dose thérapeutique, administrée à deux semaines d'intervalle pendant les trois semaines du protocole de traitement. Une troisième administration sera effectuée 21 jours après la deuxième injection, mais à dose thérapeutique, suivie de deux doses supplémentaires administrées à 21 jours d'intervalle, pour un total de cinq doses, sous réserve de bilans hémato-biochimiques permissifs.

- Dénomination : *Womastin*
- Forme pharmaceutique :
 - Injection liquide, Dosage : 1 mg/ml, Voie intraveineuse
- Composition qualitative et quantitative en principe actif :
 - Carboplatine BP 10 mg/mL ; Antinéoplasique
 - Eau pour injection BP qs; solvant
- Propriétés pharmacodynamiques :
 - Cytostatique - agent antinéoplasique et immunosuppresseur, composés de platine
 - Code ATC : L01XA 02
- Préparation :
 - Pour perfusion intra-veineuse
 - Solution aqueuse préalablement mélangée à une concentration de 10 mg/mL.
 - Possibilité de diluer davantage avec des solutions de Dextrose à 5 % ou du chlorure de sodium à 0,9 %
- Protocole d'administration :
 - Fixation d'un cathéter intra-veineux périphérique (veine céphalique externe ou saphène externe), relié à un prolongateur fixé à un robinet à 3 voies
 - Perfusion intraveineuse sur une durée de 20 à 60 min
 - Administration par du personnel formé avec port d'équipement de protection individuelle dans un environnement ventilé
 - Isolement et hospitalisation de l'animal pendant au moins 24h après administration
 - Respect des directives de gestion des déchets cytotoxiques
 - Période de surveillance renforcée de quatre jours

- Toxicité.

Nadir entre 14 et 21 jours à dose thérapeutique :

- Myélotoxicité :
- Néphrotoxicité
- Neurotoxicité
- Ototoxicité

- Contre-indication/report de la séance/réduction de dose :

- Insuffisance rénale
- Hémogramme non permissif :
 - *Neutrophiles < 1500 cellules/μL*
 - *Thrombocytes < 50 000 cellules/μL*
- Biochimie non permissive :
 - *Urée > 0,6mg/L*
 - *Créatinine > 20 mg/L*

b) CYCLOPHOSPHAMIDE

Le cyclophosphamide sera commencé par voie orale trois semaines après la dernière dose de carboplatine et sera administré quotidiennement chaque matin pendant huit mois dans les deux bras de traitement.

- Dénomination : *Endoxan*

- Forme pharmaceutique :

- Comprimé enrobé

- Composition qualitative et quantitative en principe actif :

- Cyclophosphamide 50 mg

- Propriétés pharmacodynamiques :

- Agent antinéoplasique et immunomodulateur

- Protocole d'administration :

- Chien
 - 10-15 mg/m²/j
- Chat
 - 6,25 à 12,5 mg/m²/j

- Toxicité dose-limitante :

- *Nadir entre 5 et 10^{ème} jour à dose métronomique :*

- Myélotoxicité :

- *Neutropénie*
- *Anémie*
- *Thrombopénie*

- Toxicité vésicale (élimination rénale de l'acroléine) :

- *Cystite hémorragique stérile*
- *Administration le matin*
- *Augmenter prise de boisson*

7) Méthodologie de l'essai

A. Recrutement

Après avoir expliqué les intérêts et les objectifs de l'essai clinique aux propriétaires concernés, ces derniers procéderont à la signature des documents d'information et des formulaires de consentement éclairé.

Le nom des propriétaires, leurs numéros de téléphone ainsi que le nom des vétérinaires traitants seront anonymisés, conformément au règlement général sur la protection des données.

En ce qui concerne les animaux, les informations telles que leur espèce, âge, sexe, race et poids seront enregistrées.

B. Évaluation prétraitement

a) Diagnostic

Lors de l'évaluation des patients, une consultation exhaustive sera systématiquement menée, englobant la collecte des commémoratifs, de l'anamnèse, des antécédents médicaux, associé à examen physique approfondi.

Les signes cliniques ayant motivé la consultation des propriétaires seront pris en considération, tout comme les maladies coexistantes et les traitements en cours.

De plus, des analyses sanguines et urinaires seront systématiquement réalisées notamment pour évaluer le critère d'éligibilité de chimiothérapie, nécessitant un hémogramme et un profil biochimique permissifs, notamment les conditions suivantes :

[125]

- Hémogramme :
 - Neutrophiles > 1500 cellules/ μ L
 - Thrombocytes > 100 000 cellules/ μ L
- Biochimie
 - Chats
 - Urée < 0,6mg/L
 - Créatinine < 20 mg/L
 - Chiens :
 - Urée < 0,5mg/L
 - Créatinine < 20 mg/L

Pour évaluer la tumeur, des examens tomодensitométriques seront effectués afin de déterminer son volume et son aspect macroscopique.

Sa localisation précise dans la cavité buccale, ainsi que sa position rostrale ou caudale, sera notée. La région rostrale comprendra les incisives, les canines ainsi que les prémolaires, tandis que la région caudale inclura les molaires et les structures situées en arrière de celles-ci.

Par la suite, l'examen histologique de la tumeur, obtenu par biopsie, permettra de caractériser sa nature et son grade.

b) Bilan d'extension

Le bilan d'extension impliquera un examen tomodensitométrique, permettant la visualisation de la tumeur buccale, les infiltrations locorégionales ainsi que d'éventuelles métastases à distance. Simultanément, un examen cytologique des ganglions locorégionaux ipsilatéraux et controlatéraux sera effectué par cytoponction à l'aiguille fine.

L'ensemble de ces procédures permettra d'obtenir une évaluation approfondie de l'étendue de la tumeur, de son impact sur les structures environnantes, ainsi que de la présence éventuelle de métastases, pour ensuite définir le stade clinique correspondant.

c) Stade clinique

Une fois toutes les informations recueillies, la tumeur orale sera stratifiée selon le système TNM, intégrant la taille de la tumeur (T), l'atteinte des ganglions lymphatiques (N) et la présence éventuelle de métastases (M), permettant ainsi de déterminer avec précision le stade de la maladie.

8) Groupes de traitement

La cohorte sera composée de 24 animaux, avec 12 chats et 12 chiens, les animaux sont classés en deux sous-groupes en fonction des stades cliniques : le sous-groupe A regroupe les stades I et II, tandis que le sous-groupe B englobe les stades III et IV :

- Groupe 1 : 12 Chiens
 - **Sous-groupe 1A** : 6 chiens au stade I ou II
 - **Sous-groupe 1B** : 6 chiens au stade III ou IV
- Groupe 2 : 12 Chats
 - **Sous-groupe 2A** : 6 chats au stade I ou II
 - **Sous-groupe 2B** : 6 chats au stade III ou IV
 -

Les animaux de chaque sous-groupe sont randomisés entre deux bras de traitement :

- **Branche (RT)** : Radiothérapie hyper-fractionnée exclusive suivie de la chimiothérapie métronomique
- **Branche (RTC)** : Chimiothérapie concomitante à la radiothérapie hyper-fractionnée suivie de la chimiothérapie métronomique

9) Protocole de traitement, branche « RTC »

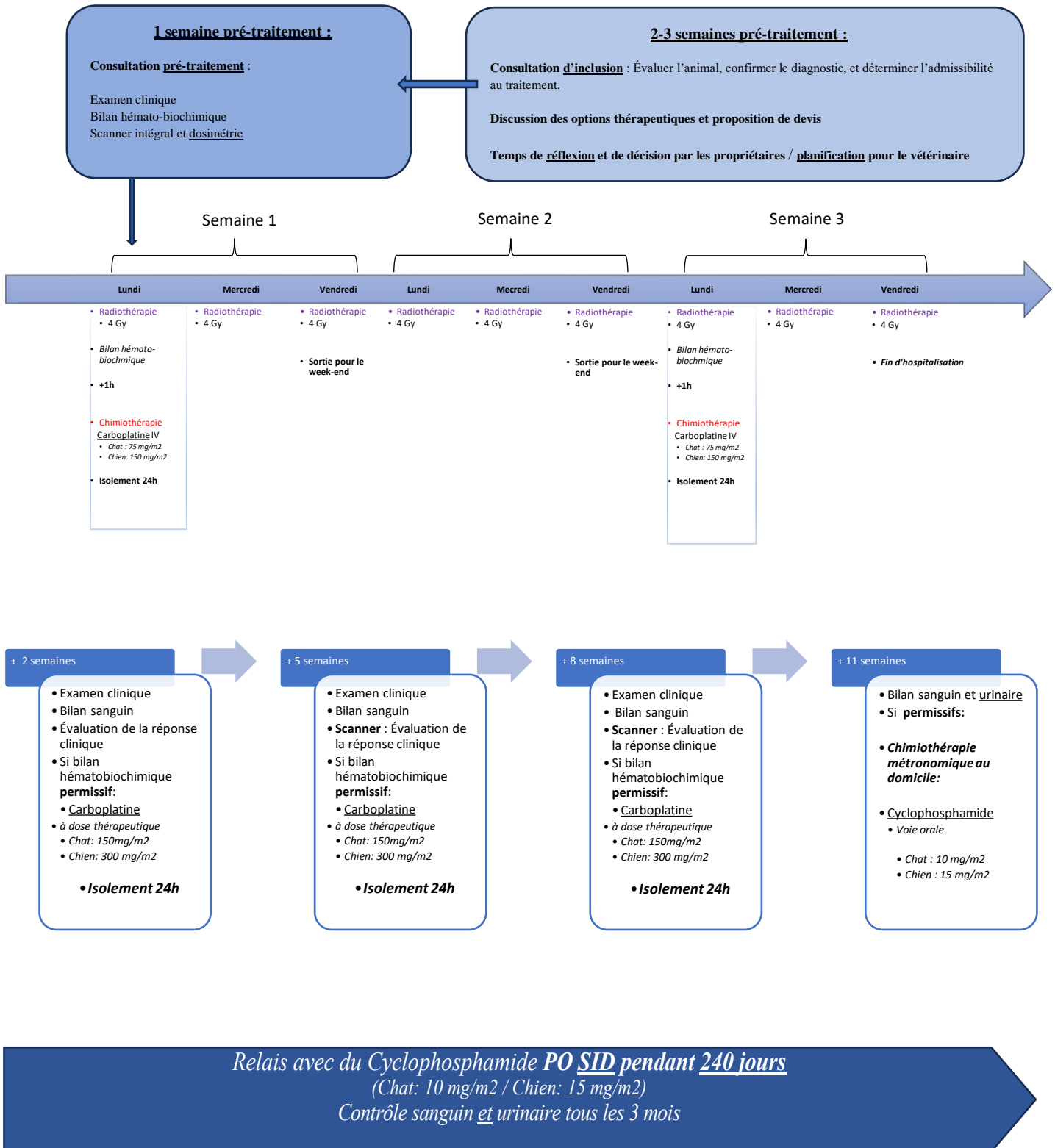


Figure 75 : Protocole de traitement

Le plan thérapeutique prévoit une admission le premier lundi pour une sortie le vendredi de la même semaine puis une réadmission le lundi suivant, pour une hospitalisation sur place d'une durée totale de 15 jours.

Cette approche thérapeutique sur 3 semaines a pour objectif de concentrer les traitements sur une période relativement courte, tout en assurant une surveillance attentive afin de garantir le bien-être des animaux participants.

Durant la période de traitement, une surveillance attentive est instaurée, impliquant des contrôles cliniques et hématologiques réguliers, ainsi que des ajustements thérapeutiques et thérapie de soutien en cas de besoin.

Plan Thérapeutique Hospitalier sur 3 semaines :

Illustré sur la *figure 75*.

- **Hospitalisation semaine 1, 2 et 3 :**
 - Admission le lundi pour une durée de 5 jours
 - Retour au domicile le vendredi
 - Ré-admission le lundi suivant pour une durée de 5 jours

- **Traitement semaine 1 et 2 :**
 - Radiothérapie :
 - Séance avec une dose de 4 Gy, le lundi, mercredi et vendredi
 - Sur trois semaines
 - Chimiothérapie :
 - Administration de Carboplatine le premier et le troisième lundi de traitement après la séance de radiothérapie.

10) Fréquence des visites et durée du suivi

Un suivi post-thérapeutique régulier revêt d'une importance cruciale pour adapter le plan de traitement en fonction de l'évolution individuelle de chaque patient.

Ce suivi englobe des examens de recontrôle, des contacts téléphoniques réguliers avec le vétérinaire traitant et les propriétaires, ainsi que des examens complémentaires hebdomadaires au cours du premier mois.

Des examens tomodensitométriques seront réalisés lors des deux dernières séances de chimiothérapie additionnelles, à la 5^{ème} et à la 8^{ème} semaine, afin d'évaluer la progression de la tumeur et de détecter toute éventuelle récidive.

La surveillance comprend également des analyses sanguines et urinaires ainsi qu'une évaluation de la qualité de vie de l'animal, en prenant en considération son comportement, son appétit, et son poids à la maison.

Au-delà de la 11^{ème} semaine, les suivis peuvent être espacés d'un mois pendant les trois premiers mois, puis de trois mois jusqu'à la fin de la période de suivi de 24 mois.

11) Critères d'évaluation

Les différents aspects pris en compte pour évaluer l'efficacité du traitement incluent la réponse tumorale, la survie sans progression, la survie globale, la toxicité du traitement ainsi que la qualité de vie.

12) Méthodes de mesure des critères d'évaluation

A. Réponse tumorale

La réponse tumorale, évaluée à l'aide d'examens d'imagerie tels que la tomodensitométrie, est généralement classée en quatre catégories distinctes un mois après le traitement selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) :

[70]

- **Réponse Complète** : Disparition de toutes les lésions mesurées à l'inclusion
- **Réponse Partielle** : Diminution d'au moins 30 % de la somme des plus grands diamètres de ces lésions
- **Stabilité Tumorale** : Diminution tumorale insuffisante pour une réponse partielle et une augmentation inférieure à celle nécessaire pour une progression tumorale
- **Progression Tumorale** : Augmentation d'au moins 20 % des diamètres de ces lésions, ou par l'apparition de nouvelles lésions.

B. Qualité de vie

L'évaluation de la qualité de vie de l'animal, tant pendant qu'après un protocole de radiothérapie, représentera une tâche complexe exigeant une vigilance continue.

Les éléments clés seront basés sur des examens quotidiens pendant le traitement, visant à évaluer la tolérance et le bon déroulement de la radiothérapie.

L'évaluation du bien-être animal inclura également la qualité de vie de l'animal pendant et après le traitement, ce qui implique une surveillance attentive du comportement, de l'appétit, du poids et de l'activité de l'animal. L'échelle de qualité de vie "H5M2" fournit des lignes directrices pour évaluer la qualité de vie d'un animal de compagnie, utilisable par le personnel vétérinaire et par les propriétaires, elle est représentée dans le *tableau LV*. Cette échelle utilise une échelle de 0 à 10, où 10 représente le plus haut niveau de qualité pour chaque facteur. Un score minimum de 5 dans chaque catégorie et un total de 35 ou plus est considéré comme une qualité de vie acceptable. [126]

Score	0 -10
DOULEUR	<i>Gestion adéquate de la douleur, respiration normale?</i>
FAIM	<i>Alimentation spontanée? Sonde d'alimentation nécessaire?</i>
HYDRATATION	<i>% de déshydratation? Perfusion nécessaire?</i>
HYGIÈNE	<i>Brossage et nettoyage réguliers</i>
BONHEUR	<i>Expression de joie, réactif l'environnement? / Déprimé, solitaire, anxieux?</i>
MOBILITÉ	<i>Mobilité sans assistance? Désir de promenade? Démarche normale?</i>
PLUS DE BONS JOURS QUE DE MAUVAIS	<i>Si mauvais jours consécutifs > bons jours, qualité de vie est compromise</i>
Total	<i>Acceptable si 35 ou plus</i>

Tableau LV :Échelle de Qualité de vie"H5M2" crée par le Dr. Villalobos [126]

Par la suite, une surveillance régulière sera maintenue pour détecter les éventuels effets secondaires, qu'ils soient aigus ou tardifs.

C. Toxicité

a) Aigue

L'animal sera surveillé quotidiennement à la clinique pendant toute la durée du traitement. Après cela, le suivi sera effectué mensuellement pendant les trois premiers mois, puis trimestriellement jusqu'à la fin de la période de suivi de 24 mois.

Pour évaluer la toxicité liée à la chimiothérapie et à la radiothérapie, le schéma utilisé sera celui du groupe d'oncologie vétérinaire (*VCOG-CTCAE*).

Il s'agit d'une échelle standardisée de toxicité qui permet la comparaison et l'interprétation des résultats cliniques. [125]

On surveillera notamment la neutropénie et la thrombocytopénie imputables à la chimiothérapie.

Les grades des deux toxicités hématologique correspondants sont récapitulés dans le *tableau LVI*.

Troubles hématologiques	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Neutropénie (cellules/ μ L)	1 500	1 000-1 4999	500-999	< 500	Mort
Thrombocytopénie (cellules/ μ L)	100 000	50 000 - 99 000	25 000 - 49 000	< 25 000	Mort

Tableau LVI : « Grading » de deux complications hématologiques majeurs chez le chien et le chat selon le VCOG-CTCAE.[125]

En cas de toxicités hématologique de **grade 3**, le traitement sera interrompu.

Les effets secondaires aigus, principalement observés dans les tissus à renouvellement rapide, se manifestent immédiatement après le traitement.

Ils englobent des symptômes tels que les mucites, gingivites, conjonctivites, kératites, et autres.

Des traitements de support, tels que des analgésiques et des anti-inflammatoires, seront prescrits pour atténuer les symptômes.

Les complications nécessitant une intervention seront classées comme majeures, tandis que celles se résolvant spontanément seront considérées comme mineures.

Au vu de la durée de l'essai, les complications tardives ne pourront pas être objectivées.

b) Survie sans progression

La durée de survie sans progression représente le laps de temps durant lequel la maladie reste stable après le traitement, constituant un indicateur significatif pour évaluer la réponse tumorale tout au long de la période de suivi.

La mesure de ce critère prend fin dès l'apparition de signes de progression qu'il s'agisse d'une anomalie clinique, d'une récurrence, de métastases, ou d'un décès.

c) Décès

La date du décès de l'animal sera consignée avec des détails précis sur les circonstances, que ce soit en lien avec l'évolution du cancer ou suite à une euthanasie décidée par les propriétaires.

La survie globale correspondra à la période de temps écoulée depuis le début du traitement jusqu'au décès du patient.

13) Faisabilité

Le principal inconvénient de ce protocole est la nécessité d'hospitaliser l'animal pendant trois périodes de 5 jours chacune. Cela inclut notamment un isolement de 24 heures dans le secteur de « chimiothérapie » après les traitements de Carboplatine administrés les lundis. De plus, ce protocole exige la présence continue de personnel qualifié pour dispenser les traitements et assurer une surveillance constante de l'animal tout au long de la période de traitement. Par ailleurs, le relais de la chimiothérapie métronomique par une prise quotidienne peut également représenter une contrainte organisationnelle pour les propriétaires.

14) Phénomène de censure

Les censures concernent les situations où le décès ou la récurrence des animaux inclus dans l'étude n'ont pas été signalés au cours de leur suivi. La date de censure est fixée en fonction du moment où l'individu est censuré. Une censure peut se produire lorsque le décès de l'animal n'est pas déclaré jusqu'à la fin du suivi. Dans ce cas, la date de censure correspond à la date de clôture du suivi. Alternativement, une censure peut survenir lorsque l'animal est "perdu de vue", et au-delà d'une certaine date, le suivi de l'animal n'est plus réalisable. Dans cette situation, la date de censure est déterminée par la dernière date des nouvelles disponibles.

15) Détail des analyses statistiques

L'hypothèse est celle du gain thérapeutique par l'ajout de polychimiothérapie concomitante à la radiothérapie, l'objectif principal de cet essai est donc de réaliser une première analyse des temps de survie sans progression et globale au sein des deux bras de traitement. De plus, l'étude cherchera à examiner d'éventuelles différences significatives de réponse ou de survie dans chaque sous-groupe selon les stades cliniques.

La constitution des groupes témoins et des groupes traités sera assurée par une randomisation effectuée sur une population de sujets sélectionnés en fonction de leur espèce et de leur stade clinique.

Le nombre de sujets nécessaires a été estimé pour un test bilatéral avec une puissance de 80 % et un risque de première espèce de 5 %, en tenant compte d'une proportion de perdus de vue estimée à 10 %. En supposant un taux de réponse de 50 % dans les groupes A sans chimiothérapie concomitante et de 90 % dans les groupes B avec chimiothérapie, il a été calculé qu'un minimum de 20 patients seraient nécessaires dans chacun des groupes A et B. Cet effectif paraît raisonnable compte tenu de l'incidence de la tumeur et du faible nombre de cas recensés.

L'analyse se concentrera sur la survie globale et la survie sans progression, en utilisant la méthode Kaplan-Meier.

Des tests de log-rank seront employés pour comparer les courbes de survie et évaluer les différences statistiques entre les deux sous-groupes, en fonction du stade clinique de la tumeur.

Un seuil de significativité avec un p-value de 0,05 sera retenu pour tous les tests.

Ainsi on obtient la répartition suivante :

Nombre de patients total : 24

- Groupe 1 : 12 Chiens
 - **Sous-groupe 1A** : 6 chiens au stades I et II
 - **Sous-groupe 1B** : 6 chiens au stades III et IV
- Groupe 2 : 12 Chats
 - **Sous-groupe 2A** : 6 chats au stades I et II
 - **Sous-groupe 2B** : 6 chats au stades III et IV

Les animaux de chaque sous-groupe sont randomisés entre deux bras de traitement :

- **Branche (RT)** : Radiothérapie hyper-fractionnée exclusive suivie de la chimiothérapie métronomique
- **Branche (RTC)** : Chimiothérapie concomitante à la radiothérapie hyper-fractionnée suivie de la chimiothérapie métronomique

La durée de l'essai est limitée à **24 mois**.

Les résultats de l'étude seront mis à la disposition du public sous forme d'un rapport complet et précis. Il sera rédigé en conformité avec les directives éthiques acceptées en matière de rédaction de rapports. Tant les résultats négatifs et non concluants que les résultats positifs seront publiés ou communiqués au public par d'autres moyens. La publication mentionnera les sources de financement, les affiliations institutionnelles et les conflits d'intérêts.

16) Aspects éthiques

L'essai respectera rigoureusement les normes éthiques en vigueur, soumettant le protocole à l'examen et à l'approbation d'un comité d'éthique animal.

Cette approbation vise à assurer la protection et le bien-être des animaux participants, en accord avec les principes des Trois R et en maintenant leur bien-être tout au long du protocole.

17) Aspects financiers

La prise en charge complète, débutant par les consultations préliminaires au traitement et s'étendant jusqu'à la finalisation du protocole, englobant les traitements supplémentaires de chimiothérapie, ainsi que les consultations post-traitement, les examens d'imagerie et les analyses biologiques, bénéficie d'une couverture à hauteur de 50%.

L'objectif final est de contribuer à **l'optimisation des traitements des carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale chez les chiens et les chats**, en accordant une priorité centrale à l'éthique et au bien-être des animaux.

CONCLUSION

Le carcinome épidermoïde buccal est la principale tumeur maligne orale chez le chat et la deuxième chez le chien. Ces cancers sont souvent associés à un pronostic réservé, et leur gestion demeure complexe en raison de la présence de cellules hypoxiques peu sensibles à la radiothérapie. Dans ce contexte, la radio-sensibilisation apparaît comme une stratégie thérapeutique intéressante pour augmenter la sensibilité de ces cellules aux radiations ionisantes.

Les résultats de la **chimio-radiothérapie hyper-fractionnée**, qui implique une réduction de la dose de chimiothérapie et de radiothérapie tout en augmentant la fréquence des séances, laissent entrevoir un potentiel thérapeutique prometteur.

Notre étude rétrospective a analysé la survie de 38 animaux ayant reçu une radiothérapie par orthovoltage pour la prise en charge de carcinome épidermoïde de la cavité buccale à la clinique EIFFELVET, du 1er janvier 2018 au 1er novembre 2023.

Aucune corrélation statistiquement significative entre les expositions d'intérêt épidémiologique et clinique et le temps médian de survie de notre cohorte n'a été mise en évidence.

Le temps de survie médian était de **86,6 jours** pour l'ensemble des protocoles, de **95,3 jours** pour les protocoles de radiothérapie exclusive, et de **85,4 jours** avec l'ajout de chimiothérapie radio-sensibilisante.

Une analyse comparative de nos résultats avec ceux de la littérature a permis de comparer les données de survie et les complications associées à divers protocoles de radiothérapie, avec ou sans chimiothérapie concomitante, chez le chat et le chien.

Les résultats de l'étude comparative des courbes de survies suggèrent que la **chimio-radiothérapie hyperfractionnée accélérée** offre une **efficacité thérapeutique supérieure** par rapport aux autres protocoles, bien qu'elle soit associée à une augmentation des complications.

Cependant, en raison de la non-standardisation et de la non-uniformité des études, notamment en raison de leur nature rétrospective, l'obtention de résultats interprétable est limitée.

Cela souligne la nécessité de nouveaux essais cliniques pour homogénéiser les cohortes et les traitements, et éliminer les sources de biais.

Ainsi, le modèle exploratoire présenté dans cette étude a pour objectif de proposer un essai clinique thérapeutique prospectif avec des protocoles standardisés, afin d'évaluer l'efficacité, la tolérance et les avantages potentiels en termes de survie de l'ajout de chimiothérapie concomitante à la radiothérapie hyperfractionnée. En addition, une chimiothérapie métronomique de relais, exerçant une pression thérapeutique continue, pourrait contribuer à prolonger le contrôle tumoral.

Il a donc semblé pertinent d'explorer un protocole combinant une **chimiothérapie radio-sensibilisante à base de carboplatine avec une radiothérapie hyperfractionnée, suivie d'un traitement métronomique à base de cyclophosphamide.**

L'objectif est d'améliorer le contrôle tumoral à moyen et long terme tout en préservant la qualité de vie des animaux atteints de carcinomes épidermoïdes buccaux.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. Cray, L. E. Selmic, et A. Ruple, « Demographics of dogs and cats with oral tumors presenting to teaching hospitals: 1996–2017 », *J Vet Sci*, vol. 21, n° 5, p. e70, 2020, doi: 10.4142/jvs.2020.21.e70.
- [2] F. Bessaguet, É. Seuve, et A. Desmoulière, « La peau », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 61, n° 615, p. 57-61, avr. 2022, doi: 10.1016/j.actpha.2022.02.014.
- [3] M. L. Hedberg *et al.*, « Molecular Mechanisms of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma », *IJMS*, vol. 23, n° 7, p. 3478, mars 2022, doi: 10.3390/ijms23073478.
- [4] J. Edmans, K. Clitherow, C. Murdoch, P. Hatton, S. Spain, et H. Colley, « Mucoadhesive Electrospun Fibre-Based Technologies for Oral Medicine », *Pharmaceutics*, vol. 12, n° 6, p. 504, juin 2020, doi: 10.3390/pharmaceutics12060504.
- [5] J. Reichrath, Éd., *Molecular mechanisms of basal cell and squamous cell carcinomas*. in Medical intelligence unit. Georgetown, Tex. : New York, N.Y: Landes Bioscience/Eurekah.com ; Springer Science+Business Media, 2006.
- [6] C. J. Cockerell, « Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma (?actinic keratosis?) », *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 42, n° 1, p. S11-S17, janv. 2000, doi: 10.1067/mjd.2000.103344.
- [7] Cécile Soyer et Stéphane Doliger, *Vade Mecum De Cancerologie Veterinaire*, Med'com. in Vademecum, no. 2.
- [8] R. T. Bronson, « Variation in age at death of dogs of different sexes and breeds », *Am J Vet Res*, vol. 43, n° 11, p. 2057-2059, nov. 1982.
- [9] D. J. Meuten, Éd., *Tumors in domestic animals*, 4th ed. Ames, Iowa: Iowa State University Press, 2002.
- [10] J. S. Munday, L. Howe, A. French, R. A. Squires, et H. Sugiarto, « Detection of papillomaviral DNA sequences in a feline oral squamous cell carcinoma », *Research in Veterinary Science*, vol. 86, n° 2, p. 359-361, avr. 2009, doi: 10.1016/j.rvsc.2008.07.005.
- [11] C. A. Hutson, B. A. Rideout, et N. C. Pedersen, « Neoplasia associated with feline immunodeficiency virus infection in cats of southern California », *J Am Vet Med Assoc*, vol. 199, n° 10, p. 1357-1362, nov. 1991.
- [12] S. J. Withrow et D. M. Vail, *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*, 4th ed. Saint Louis (Mo.): Saunders - Elsevier, 2007.
- [13] A. Mashberg, « Erythroplasia: the earliest sign of asymptomatic oral cancer », *The Journal of the American Dental Association*, vol. 96, n° 4, p. 615-620, avr. 1978, doi: 10.14219/jada.archive.1978.0122.
- [14] R. R. Dubielzig, M. H. Goldschmidt, et R. S. Brodey, « The Nomenclature of Periodontal Epulides in Dogs », *Vet Pathol*, vol. 16, n° 2, p. 209-214, mars 1979, doi: 10.1177/030098587901600206.
- [15] N. Fiani, F. J. M. Verstraete, P. H. Kass, et D. P. Cox, « Clinicopathologic characterization of odontogenic tumors and focal fibrous hyperplasia in dogs: 152 cases (1995–2005) », *javma*, vol. 238, n° 4, p. 495-500, févr. 2011, doi: 10.2460/javma.238.4.495.
- [16] D. Gardner, « Spontaneous squamous cell carcinomas of the oral region in domestic animals: a review and consideration of their relevance to human research », *Oral Diseases*, vol. 2, n° 2, p. 148-154, juin 1996, doi: 10.1111/j.1601-0825.1996.tb00216.x.
- [17] A. Giuliano, « Companion Animal Model in Translational Oncology; Feline Oral Squamous Cell Carcinoma and Canine Oral Melanoma », *Biology*, vol. 11, n° 1, p. 54, déc. 2021, doi: 10.3390/biology11010054.
- [18] A. Rejec, J. Benoit, C. Tutt, D. Crossley, J. Butinar, et N. I. Hren, « Evaluation of an Accelerated Chemoradiotherapy Protocol for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in 5 Cats and 3 Dogs », *J Vet Dent*, vol. 32, n° 4, p. 212-221, déc. 2015, doi: 10.1177/089875641503200401.
- [19] P. Giraud et J. Trédaniel, *Cancérologie: R2C*, 3e éd. actualisée. in Le référentiel. Paris: Med-

Line éditions, 2021.

- [20] Jason Wasserman MD PhD FRCPC et Zuzanna Gorski MD, « Squamous cell carcinoma in situ of the skin », [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mypathologyreport.ca/diagnosis-library/squamous-cell-carcinoma-in-situ-of-the-skin/>
- [21] B. M. Warner, B. C. Casto, T. J. Knobloch, B. T. Accurso, et C. M. Weghorst, « Chemoprevention of oral cancer by topical application of black raspberries on high at-risk mucosa », *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, vol. 118, n° 6, p. 674-683, déc. 2014, doi: 10.1016/j.oooo.2014.09.005.
- [22] N. J. Rancilio et C. M. Fulkerson, « Occult tonsillar squamous cell carcinoma in 2 dogs presenting for treatment of primary oral squamous cell carcinoma », *Can Vet J*, vol. 59, n° 10, p. 1075-1078, oct. 2018.
- [23] J. W. Soukup, C. J. Snyder, B. T. Simmons, M. E. Pinkerton, et R. Chun, « Clinical, Histologic, and Computed Tomographic Features of Oral Papillary Squamous Cell Carcinoma in Dogs: 9 Cases (2008–2011) », *J Vet Dent*, vol. 30, n° 1, p. 18-24, mars 2013, doi: 10.1177/089875641303000102.
- [24] M. C. Johnson et A. N. Myers, « Cytology of Skin Neoplasms », *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, vol. 47, n° 1, p. 85-110, janv. 2017, doi: 10.1016/j.cvsm.2016.07.006.
- [25] M. H. Goldschmidt et M. J. Hendrick, « Tumors of the Skin and Soft Tissues », in *Tumors in Domestic Animals*, 1^{re} éd., D. J. Meuten, Éd., Wiley, 2002, p. 45-117. doi: 10.1002/9780470376928.ch2.
- [26] A. Garma-Aviña, « The Cytology of Squamous Cell Carcinomas in Domestic Animals », *J VET Diagn Invest*, vol. 6, n° 2, p. 238-246, avr. 1994, doi: 10.1177/104063879400600216.
- [27] H. Hamperl, *UICC International Union Against Cancer / UICC Union Internationale Contre le Cancer*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1965. doi: 10.1007/978-3-662-01017-4.
- [28] A. Almangush *et al.*, « Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: An update », *Oral Oncology*, vol. 107, p. 104799, août 2020, doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104799.
- [29] A. Nemeč, B. Murphy, P. H. Kass, et F. J. M. Verstraete, « Histological Subtypes of Oral Non-tonsillar Squamous Cell Carcinoma in Dogs », *Journal of Comparative Pathology*, vol. 147, n° 2-3, p. 111-120, août 2012, doi: 10.1016/j.jcpa.2011.11.198.
- [30] F. Denis *et al.*, « Final Results of the 94–01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group Randomized Trial Comparing Radiotherapy Alone With Concomitant Radiochemotherapy in Advanced-Stage Oropharynx Carcinoma », *JCO*, vol. 22, n° 1, p. 69-76, janv. 2004, doi: 10.1200/JCO.2004.08.021.
- [31] M. C. McEntee, « Principles of Adjunct Radiotherapy and Chemotherapy », *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, vol. 25, n° 1, p. 133-148, janv. 1995, doi: 10.1016/S0195-5616(95)50009-9.
- [32] S. M. LaRue et J. T. Custis, « Advances in Veterinary Radiation Therapy », *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, vol. 44, n° 5, p. 909-923, sept. 2014, doi: 10.1016/j.cvsm.2014.05.010.
- [33] S. Goldschmidt *et al.*, « Contrast-enhanced and indirect computed tomography lymphangiography accurately identifies the cervical lymphocenter at risk for metastasis in pet dogs with spontaneously occurring oral neoplasia », *PLoS ONE*, vol. 18, n° 3, p. e0282500, mars 2023, doi: 10.1371/journal.pone.0282500.
- [34] J. A. Grimes, S. A. Secrest, N. C. Northrup, C. F. Saba, et C. W. Schmiedt, « Indirect computed tomography lymphangiography with aqueous contrast for evaluation of sentinel lymph nodes in dogs with tumors of the head », *Vet Radiology Ultrasound*, vol. 58, n° 5, p. 559-564, sept. 2017, doi: 10.1111/vru.12514.
- [35] J. M. Dobson, « Clinical staging and the TNM classification », in *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*, J. M. Dobson et B. D. X. Lascelles, Éd., British Small Animal Veterinary Association, 2011, p. 20-29. doi: 10.22233/9781905319749.3.
- [36] R. A. S. White, A. R. Jefferies, et L. S. Freedman, « Clinical staging for oropharyngeal malignancies in the dog », *J of Small Animal Practice*, vol. 26, n° 10, p. 581-594, oct. 1985, doi: 10.1111/j.1748-5827.1985.tb02184.x.

- [37] J. Brierley, M. K. Gospodarowicz, et C. Wittekind, Éd., *TNM classification of malignant tumours*, Eighth edition. Chichester, West Sussex, UK Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc, 2017.
- [38] V. B. Wreesmann *et al.*, « Influence of extracapsular nodal spread extent on prognosis of oral squamous cell carcinoma », *Head & Neck*, vol. 38, n° S1, avr. 2016, doi: 10.1002/hed.24190.
- [39] C. Badoual, « Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Oropharynx and Nasopharynx », *Head and Neck Pathol*, vol. 16, n° 1, p. 19-30, mars 2022, doi: 10.1007/s12105-022-01449-2.
- [40] N. Oren, A. Vaysberg, et D. T. Ginat, « Updated WHO nomenclature of head and neck lesions and associated imaging findings », *Insights Imaging*, vol. 10, n° 1, p. 72, déc. 2019, doi: 10.1186/s13244-019-0760-4.
- [41] H. E. Evans, A. De Lahunta, et M. E. Miller, *Miller's anatomy of the dog*, 4. ed. St. Louis, Mo: Elsevier Saunders, 2013.
- [42] A. J. Fulton, A. Nemeč, B. G. Murphy, P. H. Kass, et F. J. M. Verstraete, « Risk factors associated with survival in dogs with nontonsillar oral squamous cell carcinoma 31 cases (1990–2010) », *Javma*, vol. 243, n° 5, p. 696-702, sept. 2013, doi: 10.2460/javma.243.5.696.
- [43] A. M. Hayes, V. J. Adams, T. J. Scase, et S. Murphy, « Survival of 54 cats with oral squamous cell carcinoma in United Kingdom general practice », *J of Small Animal Practice*, vol. 48, n° 7, p. 394-399, juill. 2007, doi: 10.1111/j.1748-5827.2007.00393.x.
- [44] S. M. Evans et F. Shofer, « Canine Oral Nontonsillar Squamous Cell Carcinoma: Prognostic Factors for Recurrence and Survival Following Orthovoltage Radiation Therapy », *Veterinary Radiology*, vol. 29, n° 3, p. 133-137, mai 1988, doi: 10.1111/j.1740-8261.1988.tb01763.x.
- [45] D. W. Tshering Vogel, P. Zbaeren, et H. C. Thoeny, « Cancer of the oral cavity and oropharynx », *Cancer Imaging*, vol. 10, n° 1, 2010, doi: 10.1102/1470-7330.2010.0008.
- [46] D. E. Bostock, « The prognosis in cats bearing squamous cell carcinoma », *J of Small Animal Practice*, vol. 13, n° 3, p. 119-125, mars 1972, doi: 10.1111/j.1748-5827.1972.tb06319.x.
- [47] J. A. McKnight, « Principles of chemotherapy », *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, vol. 18, n° 2, p. 67-72, mai 2003, doi: 10.1053/svms.2003.36617.
- [48] M. S. Kent, « Cats and Chemotherapy: Treat as 'small dogs' at your peril », *Journal of Feline Medicine and Surgery*, vol. 15, n° 5, p. 419-424, mai 2013, doi: 10.1177/1098612X13483240.
- [49] R. L. Bradley, E. G. MacEwen, et A. S. Loar, « Mandibular resection for removal of oral tumors in 30 dogs and 6 cats », *J Am Vet Med Assoc*, vol. 184, n° 4, p. 460-463, févr. 1984.
- [50] N. C. Northrup *et al.*, « Outcomes of Cats With Oral Tumors Treated With Mandibulectomy: 42 Cases », *Journal of the American Animal Hospital Association*, vol. 42, n° 5, p. 350-360, sept. 2006, doi: 10.5326/0420350.
- [51] B. D. X. Lascelles, M. J. Thomson, W. S. Dernell, R. C. Straw, M. Lafferty, et S. J. Withrow, « Combined Dorsolateral and Intraoral Approach for the Resection of Tumors of the Maxilla in the Dog », *Journal of the American Animal Hospital Association*, vol. 39, n° 3, p. 294-305, mai 2003, doi: 10.5326/0390294.
- [52] D. Griffon et A. Hamaide, Éd., *Complications in small animal surgery*. Chichester, West Sussex ; Hoboken: John Wiley & Sons, Ltd, 2016.
- [53] J. Riggs, V. J. Adams, J. V. Hermer, J. M. Dobson, S. Murphy, et J. F. Ladlow, « Outcomes following surgical excision or surgical excision combined with adjunctive, hypofractionated radiotherapy in dogs with oral squamous cell carcinoma or fibrosarcoma », *Javma*, vol. 253, n° 1, p. 73-83, juill. 2018, doi: 10.2460/javma.253.1.73.
- [54] R. A. S. White, « Mandibulectomy and maxillectomy in the dog: long term survival in 100 cases », *J of Small Animal Practice*, vol. 32, n° 2, p. 69-74, févr. 1991, doi: 10.1111/j.1748-5827.1991.tb00917.x.
- [55] S. Sharma *et al.*, « Survival time of juvenile dogs with oral squamous cell carcinoma treated with surgery alone: A Veterinary Society of Surgical Oncology retrospective study », *Veterinary Surgery*, vol. 50, n° 4, p. 740-747, mai 2021, doi: 10.1111/vsu.13625.
- [56] L. E. Fox *et al.*, « Use of cis-bis-neodecanoato-trans-R,R-1, 2-diaminocyclohexane platinum (II),

- a liposomal cisplatin analogue, in cats with oral squamous cell carcinoma », *ajvr*, vol. 61, n° 7, p. 791-795, juill. 2000, doi: 10.2460/ajvr.2000.61.791.
- [57] G. K. Ogilvie *et al.*, « Toxicoses and efficacy associated with administration of mitoxantrone to cats with malignant tumors », *J Am Vet Med Assoc*, vol. 202, n° 11, p. 1839-1844, juin 1993.
- [58] G. N. Mauldin, R. E. Matus, A. K. Patnaik, B. R. Bond, et S. C. Mooney, « Efficacy and Toxicity of Doxorubicin and Cyclophosphamide Used in the Treatment of Selected Malignant Tumors in 23 Cats », *Veterinary Internal Medicine*, vol. 2, n° 2, p. 60-65, avr. 1988, doi: 10.1111/j.1939-1676.1988.tb02794.x.
- [59] S. Servagi Vernat, F. Tochet, L. Vieilleveigne, Y. Pointreau, P. Maingon, et P. Giraud, « Radiothérapie des cancers de l'oropharynx », *Cancer/Radiothérapie*, vol. 20, p. S110-S115, sept. 2016, doi: 10.1016/j.canrad.2016.07.017.
- [60] I. Del Portillo, C. Sesanto, M. Parys, et J. C. Serra, « Radiation therapy in veterinary medicine: a practical review », *Companion Animal*, vol. 25, n° 7, p. 1-15, août 2020, doi: 10.12968/coan.2019.0056.
- [61] A. S. Moore, « Radiation Therapy for the Treatment of Tumours in Small Companion Animals », *The Veterinary Journal*, vol. 164, n° 3, p. 176-187, nov. 2002, doi: 10.1053/tvj.2002.0728.
- [62] C. F. Dunne-Daly, « Principles of radiotherapy and radiobiology », *Seminars in Oncology Nursing*, vol. 15, n° 4, p. 250-259, nov. 1999, doi: 10.1016/S0749-2081(99)80054-0.
- [63] France. (2018). Décret n° 2018-437 du 4 juin 2018 relatif à la protection des travailleurs contre les risques dus aux rayonnements ionisants. *Journal Officiel de la République Française*, n° 0128. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000036985602>
- [64] P. Blanchard, G. B. Gunn, A. Lin, R. L. Foote, N. Y. Lee, et S. J. Frank, « Proton Therapy for Head and Neck Cancers », *Seminars in Radiation Oncology*, vol. 28, n° 1, p. 53-63, janv. 2018, doi: 10.1016/j.semradonc.2017.08.004.
- [65] M. Sanghani et J. Mignano, « Intensity Modulated Radiation Therapy: A Review of Current Practice and Future Directions », *Technol Cancer Res Treat*, vol. 5, n° 5, p. 447-450, oct. 2006, doi: 10.1177/153303460600500501.
- [66] D. E. Thrall, D. A. McLeod, G. C. Bentel, et M. W. Dewhirst, « A Review Of Treatment Planning And Dose Calculation In Veterinary Radiation Oncology », *Veterinary Radiology*, vol. 30, n° 5, p. 194-221, sept. 1989, doi: 10.1111/j.1740-8261.1989.tb00776.x.
- [67] A. Stevens, M. Turek, D. Vail, N. Christensen, et L. Forrest, « Definitive-intent intensity modulated radiotherapy for modified-Adams' stage 4 canine sinonasal cancer: A retrospective study of 29 cases (2011-2017) », *Vet Radiology Ultrasound*, vol. 61, n° 6, p. 718-725, nov. 2020, doi: 10.1111/vru.12899.
- [68] E. M. Dunfield, M. M. Turek, K. A. Buhr, et N. C. Christensen, « A survey of stereotactic radiation therapy in veterinary medicine », *Vet Radiology Ultrasound*, vol. 59, n° 6, p. 786-795, nov. 2018, doi: 10.1111/vru.12671.
- [69] J. Dobson et B. D. X. Lascelles, *BSAVA manual of canine and feline oncology*, 3rd ed. in BSAVA manual series. Gloucester: BSAVA, 2011.
- [70] E. A. Eisenhauer *et al.*, « New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) », *European Journal of Cancer*, vol. 45, n° 2, p. 228-247, janv. 2009, doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [71] V. S. Bregazzi, S. M. LaRue, B. E. Powers, M. J. Fettman, G. K. Ogilvie, et S. J. Withrow, « Response Of Feline Oral Squamous Cell Carcinoma To Palliative Radiation Therapy », *Vet Radiology Ultrasound*, vol. 42, n° 1, p. 77-79, janv. 2001, doi: 10.1111/j.1740-8261.2001.tb00907.x.
- [72] A. Sabhlok et R. Ayl, « Palliative Radiation Therapy Outcomes For Cats With Oral Squamous Cell Carcinoma (1999–2005) », *Vet Radiology Ultrasound*, vol. 55, n° 5, p. 565-570, sept. 2014, doi: 10.1111/vru.12157.
- [73] A. Mosca, D. Gibson, S. L. Mason, J. Dobson, et A. Giuliano, « A possible role of coarse fractionated radiotherapy in the management of gingival squamous cell carcinoma in dogs: A retrospective study of 21 cases from two referral centers in the UK », *J. Vet. Med. Sci.*, vol. 83, n° 3, p. 447-455, 2021, doi: 10.1292/jvms.20-0191.

- [74] C. McDonald, J. Looper, et S. Greene, « Response Rate And Duration Associated With A 4 G Y 5 Fraction Palliative Radiation Protocol », *Vet Radiology Ultrasound*, vol. 53, n° 3, p. 358-364, mai 2012, doi: 10.1111/j.1740-8261.2011.01907.x.
- [75] V. J. Poirier, B. Kaser-Hotz, D. M. Vail, et R. C. Straw, « Efficacy And Toxicity Of An Accelerated Hypofractionated Radiation Therapy Protocol In Cats With Oral Squamous Cell Carcinoma », *Vet Radiology Ultrasound*, vol. 54, n° 1, p. 81-88, janv. 2013, doi: 10.1111/j.1740-8261.2012.01970.x.
- [76] E. L. Gillette, S. L. McChesney, M. W. Dewhirst, et R. J. Scott, « Response of canine oral carcinomas to heat and radiation », *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, vol. 13, n° 12, p. 1861-1867, déc. 1987, doi: 10.1016/0360-3016(87)90353-1.
- [77] T. LaDue-Miller, G. S. Price, R. L. Page, et D. E. Thrall, « Radiotherapy Of Canine Non-Tonsillar Squamous Cell Carcinoma », *Vet Radiology Ultrasound*, vol. 37, n° 1, p. 74-77, janv. 1996, doi: 10.1111/j.1740-8261.1996.tb00817.x.
- [78] J. L. Fidel, R. K. Sellon, R. K. Houston, et B. A. Wheeler, « A Nine-Day Accelerated Radiation Protocol For Feline Squamous Cell Carcinoma », *Vet Radiology Ultrasound*, vol. 48, n° 5, p. 482-485, sept. 2007, doi: 10.1111/j.1740-8261.2007.00283.x.
- [79] H. Yoshikawa, E. J. Ehrhart, J. B. Charles, J. T. Custis, et S. M. LaRue, « Assessment of predictive molecular variables in feline oral squamous cell carcinoma treated with stereotactic radiation therapy », *Vet Comparative Oncology*, vol. 14, n° 1, p. 39-57, mars 2016, doi: 10.1111/vco.12050.
- [80] T. Ladue et M. K. Klein, « Toxicity Criteria Of The Veterinary Radiation Therapy Oncology Group », *Vet Radiology Ultrasound*, vol. 42, n° 5, p. 475-476, sept. 2001, doi: 10.1111/j.1740-8261.2001.tb00973.x.
- [81] Y. Sun *et al.*, « Recommendation for a contouring method and atlas of organs at risk in nasopharyngeal carcinoma patients receiving intensity-modulated radiotherapy », *Radiotherapy and Oncology*, vol. 110, n° 3, p. 390-397, mars 2014, doi: 10.1016/j.radonc.2013.10.035.
- [82] Å. Søvik, J. Rødal, H. K. Skogmo, C. Lervåg, K. Eilertsen, et E. Malinen, « Adaptive radiotherapy based on contrast enhanced cone beam CT imaging », *Acta Oncologica*, vol. 49, n° 7, p. 972-977, oct. 2010, doi: 10.3109/0284186X.2010.498433.
- [83] A. Fujiwara-Igarashi *et al.*, « Evaluation of outcomes and radiation complications in 65 cats with nasal tumours treated with palliative hypofractionated radiotherapy », *The Veterinary Journal*, vol. 202, n° 3, p. 455-461, déc. 2014, doi: 10.1016/j.tvjl.2014.09.016.
- [84] G. Gordon Steel et M. J. Peckham, « Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: The concept of additivity », *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, vol. 5, n° 1, p. 85-91, janv. 1979, doi: 10.1016/0360-3016(79)90044-0.
- [85] G. Wilson, S. Bentzen, et P. Harari, « Biologic Basis for Combining Drugs With Radiation », *Seminars in Radiation Oncology*, vol. 16, n° 1, p. 2-9, janv. 2006, doi: 10.1016/j.semradonc.2005.08.001.
- [86] A. R. Timothy, J. Overgaard, et M. Overgaard, « A phase I clinical study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer », *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, vol. 10, n° 9, p. 1765-1768, sept. 1984, doi: 10.1016/0360-3016(84)90545-5.
- [87] D. Thomson *et al.*, « NIMRAD – A Phase III Trial to Investigate the Use of Nimorazole Hypoxia Modification with Intensity-modulated Radiotherapy in Head and Neck Cancer », *Clinical Oncology*, vol. 26, n° 6, p. 344-347, juin 2014, doi: 10.1016/j.clon.2014.03.003.
- [88] J. Overgaard *et al.*, « A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) Protocol 5-85 », *Radiotherapy and Oncology*, vol. 46, n° 2, p. 135-146, févr. 1998, doi: 10.1016/S0167-8140(97)00220-X.
- [89] M. A. Hassan Metwally *et al.*, « IAEA-HypoX. A randomized multicenter study of the hypoxic radiosensitizer nimorazole concomitant with accelerated radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma », *Radiotherapy and Oncology*, vol. 116, n° 1, p. 15-20, juill. 2015, doi: 10.1016/j.radonc.2015.04.005.

- [90] S. M. Evans *et al.*, « Technique, pharmacokinetics, toxicity, and efficacy of intratumoral etanidazole and radiotherapy for treatment spontaneous feline oral squamous cell carcinoma », *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 20, n° 4, p. 703-708, avr. 1991, doi: 10.1016/0360-3016(91)90012-S.
- [91] A. K. LeBlanc, T. A. LaDue, J. M. Turrel, et M. K. Klein, « Unexpected Toxicity Following Use Of Gemcitabine As A Radiosensitizer In Head And Neck Carcinomas: A Veterinary Radiation Therapy Oncology Group Pilot Study », *Vet Radiology Ultrasound*, vol. 45, n° 5, p. 466-470, sept. 2004, doi: 10.1111/j.1740-8261.2004.04080.x.
- [92] Jacqueline BASTIEN (, Jérôme BENOIT, Patrick DEVAUCHELLE, et et Dan ROSENBERG, « Guide réglementaire Bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire », juin 2009. [En ligne]. Disponible sur: https://politiquedesante.fr/wp-content/uploads/2014/12/GUIDE_ANTI_K_cle05f153-1.pdf
- [93] P. D. Jones, L.-P. De Lorimier, B. E. Kitchell, et J. M. Losonsky, « Gemcitabine as a Radiosensitizer for Nonresectable Feline Oral Squamous Cell Carcinoma », *Journal of the American Animal Hospital Association*, vol. 39, n° 5, p. 463-467, sept. 2003, doi: 10.5326/0390463.
- [94] D. Lanore et C. Delprat, *Chimiothérapie anticancéreuse*. in Abreges veterinaires. Paris: Masson, 2002.
- [95] E. J. Robb, « Book Review: Plumb's Veterinary Drug Handbook Sixth Edition », *Vet Pathol*, vol. 45, n° 6, p. 952-953, nov. 2008, doi: 10.1354/vp.45-6-952-a.
- [96] B. Clerc-Renaud, T. L. Gieger, S. M. LaRue, et M. W. Nolan, « Treatment of genitourinary carcinoma in dogs using nonsteroidal anti-inflammatory drugs, mitoxantrone, and radiation therapy: A retrospective study », *Veterinary Internal Medicine*, vol. 35, n° 2, p. 1052-1061, mars 2021, doi: 10.1111/jvim.16078.
- [97] M. D. Lucroy, B. S. Phillips, S. A. Kraegel, E. R. Simonson, et B. R. Madewell, « Evaluation of Single-Agent Mitoxantrone as Chemotherapy for Relapsing Canine Lymphoma », *Veterinary Internal Medicine*, vol. 12, n° 5, p. 325-329, sept. 1998, doi: 10.1111/j.1939-1676.1998.tb02130.x.
- [98] V. Wiles, A. Hohenhaus, K. Lamb, B. Zaidi, M. Camps-Palau, et N. Leibman, « Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia) in cats with oral squamous cell carcinoma », *Journal of Feline Medicine and Surgery*, vol. 19, n° 2, p. 185-193, févr. 2017, doi: 10.1177/1098612X15622237.
- [99] G. A. Olmsted, J. Farrelly, G. S. Post, et J. Smith, « Tolerability of toceranib phosphate (Palladia) when used in conjunction with other therapies in 35 cats with feline oral squamous cell carcinoma: 2009–2013 », *Journal of Feline Medicine and Surgery*, vol. 19, n° 6, p. 568-575, juin 2017, doi: 10.1177/1098612X16638118.
- [100] L. Marconato, J. Buchholz, M. Keller, G. Bettini, P. Valenti, et B. Kaser-Hotz, « Multimodal therapeutic approach and interdisciplinary challenge for the treatment of unresectable head and neck squamous cell carcinoma in six cats: a pilot study », *Vet Comparative Oncology*, vol. 11, n° 2, p. 101-112, juin 2013, doi: 10.1111/j.1476-5829.2011.00304.x.
- [101] L. Marconato, M. Weyland, N. Tresch, F. Rossi, V. Leone, et C. Rohrer Bley, « Toxicity and outcome in cats with oral squamous cell carcinoma after accelerated hypofractionated radiotherapy and concurrent systemic treatment », *Vet Comparative Oncology*, vol. 18, n° 3, p. 362-369, sept. 2020, doi: 10.1111/vco.12557.
- [102] D. W. Knapp, R. C. Richardson, D. B. DeNicola, G. G. Long, et W. E. Blevins, « Cisplatin Toxicity in Cats », *Veterinary Internal Medicine*, vol. 1, n° 1, p. 29-35, janv. 1987, doi: 10.1111/j.1939-1676.1987.tb01983.x.
- [103] L. X. Yang, E. B. Duple, J. A. O'Hara, et H. J. Wang, « Carboplatin enhances the production and persistence of radiation-induced DNA single-strand breaks », *Radiat Res*, vol. 143, n° 3, p. 302-308, sept. 1995.
- [104] J. Fidel, J. Lyons, C. Tripp, R. Houston, B. Wheeler, et A. Ruiz, « Treatment of Oral Squamous Cell Carcinoma with Accelerated Radiation Therapy and Concomitant Carboplatin in Cats: Radiation and Carboplatin for Feline Oral Squamous Cell Carcinoma », *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 25, n° 3, p. 504-510, mai 2011, doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.0721.x.

- [105] K. R. Hume, J. L. Johnson, et L. E. Williams, « Adverse Effects of Concurrent Carboplatin Chemotherapy and Radiation Therapy in Dogs », *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 23, n° 1, p. 24-30, janv. 2009, doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0224.x.
- [106] S. B. Duffull et B. A. Robinson, « Clinical Pharmacokinetics and Dose Optimisation of Carboplatin », *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 33, n° 3, p. 161-183, sept. 1997, doi: 10.2165/00003088-199733030-00002.
- [107] D. W. Knapp, R. C. Richardson, P. L. Bonney, et K. Hahn, « Cisplatin Therapy in 41 Dogs With Malignant Tumors », *Veterinary Internal Medicine*, vol. 2, n° 1, p. 41-46, janv. 1988, doi: 10.1111/j.1939-1676.1988.tb01976.x.
- [108] B. R. Schmidt, N. W. Glickman, D. B. DeNicola, A. E. D. Gortari, et D. W. Knapp, « Evaluation of piroxicam for the treatment of oral squamous cell carcinoma in dogs », *Javma*, vol. 218, n° 11, p. 1783-1786, juin 2001, doi: 10.2460/javma.2001.218.1783.
- [109] P. A. Boria *et al.*, « Evaluation of cisplatin combined with piroxicam for the treatment of oral malignant melanoma and oral squamous cell carcinoma in dogs », *Javma*, vol. 224, n° 3, p. 388-394, févr. 2004, doi: 10.2460/javma.2004.224.388.
- [110] J. P. De Vos, A. G. D. Burm, A. P. Focker, H. Boschloo, M. Karsijns, et I. Van Der Waal, « Piroxicam and carboplatin as a combination treatment of canine oral non-tonsillar squamous cell carcinoma: a pilot study and a literature review of a canine model of human head and neck squamous cell carcinoma », *Vet Comparative Oncology*, vol. 3, n° 1, p. 16-24, mars 2005, doi: 10.1111/j.1476-5810.2005.00065.x.
- [111] M. B. Brooks, R. E. Matus, C. E. Leifer, A. A. Alfieri, et A. K. Patnaik, « Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Radiotherapy in the Treatment of Tonsillar Squamous Cell Carcinoma in the Dog », *Veterinary Internal Medicine*, vol. 2, n° 4, p. 206-211, oct. 1988, doi: 10.1111/j.1939-1676.1988.tb00318.x.
- [112] L. Mestrinho, E. Bernardo, M. Niza, A. Lloret, et P. Buracco, « Neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery as treatment for oral maxillary squamous cell carcinoma in a dog », *Aust Veterinary J*, vol. 90, n° 7, p. 264-268, juill. 2012, doi: 10.1111/j.1751-0813.2012.00928.x.
- [113] S. Murphy *et al.*, « Role of carboplatin in multi-modality treatment of canine tonsillar squamous cell carcinoma – a case series of five dogs », *J of Small Animal Practice*, vol. 47, n° 4, p. 216-220, avr. 2006, doi: 10.1111/j.1748-5827.2006.00020.x.
- [114] S. M. Gore, A. K. Crombie, M. D. Batstone, et J. R. Clark, « Concurrent chemoradiotherapy compared with surgery and adjuvant radiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma », *Head & Neck*, vol. 37, n° 4, p. 518-523, avr. 2015, doi: 10.1002/hed.23626.
- [115] L. Feller et J. Lemmer, « Oral Squamous Cell Carcinoma: Epidemiology, Clinical Presentation and Treatment », *JCT*, vol. 03, n° 04, p. 263-268, 2012, doi: 10.4236/jct.2012.34037.
- [116] Xstrahl, « Xstrahl 300 Brochure ». 2020. Consulté le: 7 janvier 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://xstrahl.com/wp-content/uploads/2020/05/Xstrahl-300-Brochure.pdf>
- [117] AFNOR, « installations pour la production et l'utilisation de rayonnements X - Exigences de radioprotection », NF C15-160, oct. 2018.
- [118] Jacqueline BASTIEN (1), Jérôme BENOIT (2), Patrick DEVAUCHELLE (3, 4), et et Dan ROSENBERG, « "Guide réglementaire." Politique de santé. » Consulté le: 7 janvier 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://politiquedesante.fr/wp-content/uploads/2014/12/GUIDE_ANTI_K_cle05f153-1.pdf.
- [119] S. Murphy, A. M. Hayes, L. Blackwood, G. Maglennon, H. Pattinson, et A. H. Sparkes, « Oral malignant melanoma - the effect of coarse fractionation radiotherapy alone or with adjuvant carboplatin therapy », *Veterinary and Comparative Oncology*, vol. 3, n° 4, p. 222-229, déc. 2005, doi: 10.1111/j.1476-5810.2005.00082.x.
- [120] T. B. Gaspar, J. Henriques, L. Marconato, et F. L. Queiroga, « The use of low-dose metronomic chemotherapy in dogs—insight into a modern cancer field », *Vet Comparative Oncology*, vol. 16, n° 1, p. 2-11, mars 2018, doi: 10.1111/vco.12309.
- [121] C. Leo, A. Stell, J. Borrego, E. Martinez De Merlo, K. Ruess-Melzer, et A. Lara-Garcia,

- « Evaluation of low-dose metronomic (LDM) cyclophosphamide toxicity in cats with malignant neoplasia », *Journal of Feline Medicine and Surgery*, vol. 16, n° 8, p. 671-678, août 2014, doi: 10.1177/1098612X13518938.
- [122] N. Milevoj, A. Nemec, et N. Tozon, « Metronomic Chemotherapy for Palliative Treatment of Malignant Oral Tumors in Dogs », *Front. Vet. Sci.*, vol. 9, p. 856399, mars 2022, doi: 10.3389/fvets.2022.856399.
- [123] M. C. Machado *et al.*, « Pharmacokinetics of Carboplatin in Combination with Low-Dose Cyclophosphamide in Female Dogs with Mammary Carcinoma », *Animals*, vol. 12, n° 22, p. 3109, nov. 2022, doi: 10.3390/ani12223109.
- [124] N. Penel, A. Adenis, et G. Bocci, « Cyclophosphamide-based metronomic chemotherapy: After 10 years of experience, where do we stand and where are we going? », *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, vol. 82, n° 1, p. 40-50, avr. 2012, doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.04.009.
- [125] A. K. LeBlanc *et al.*, « Veterinary COOPERATIVE Oncology Group—Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE v2) following investigational therapy in dogs and cats », *Vet Comparative Oncology*, vol. 19, n° 2, p. 311-352, juin 2021, doi: 10.1111/vco.12677.
- [126] A. Villalobos et L. Kaplan, *Canine and Feline Geriatric Oncology: Honoring the Human-Animal Bond: Honoring the Human-Animal Bond*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2017. doi: 10.1002/9781119290469.

Elena VUKOVIC

INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE DE LA RADIO-SENSIBILISATION DANS LE TRAITEMENT DES CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES BUCCAUX CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

Thèse d'État de Doctorat Vétérinaire : Nantes, le 1^{er} octobre 2024

RÉSUMÉ

Bien que le carcinome épidermoïde soit le deuxième cancer buccal le plus fréquent chez les chiens, il occupe la première place parmi les tumeurs malignes orales chez les chats.

Outre les carcinomes épidermoïdes buccaux rostraux de petite taille, qui peuvent bénéficier d'une approche thérapeutique combinée incluant la chirurgie, la radiothérapie et/ou la chimiothérapie, la plupart des carcinomes épidermoïdes buccaux sont non résecables et sont souvent associés à un pronostic sombre, avec des survies médianes courtes.

À ce jour, aucune thérapie n'a permis d'améliorer de manière significative la survie globale, principalement en raison du taux élevé de repopulation tumorale et de la présence de cellules hypoxiques résistantes à la radiothérapie. L'approche privilégiée demeure donc palliative, visant à améliorer la qualité de vie sans contrôle tumoral à long terme. Toutefois, l'ajout de chimiothérapie concomitante émerge comme une stratégie thérapeutique prometteuse pour surmonter ces résistances et accroître la sensibilité des cellules tumorales aux radiations ionisantes.

Dans ce contexte, une étude rétrospective a été menée sur 38 animaux atteints d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale, traités par orthovoltage à la clinique d'oncologie vétérinaire EIFFELVET entre janvier 2018 et novembre 2023.

Cette étude visait à comparer le temps de survie médian de l'échantillon en fonction des protocoles, tout en identifiant des variables d'intérêt pouvant influencer significativement cette durée.

Après une analyse de survie de Kaplan-Meier, le temps médian de survie dans notre échantillon s'est établi à **86,6** jours pour l'ensemble des traitements, **95,3** jours pour la radiothérapie exclusive, et **85,4** jours avec l'ajout de chimiothérapie radio-sensibilisante.

Cependant, **aucune** corrélation statistiquement significative n'a été mise en évidence entre la survie des animaux et les variables examinées dans notre étude.

Cette constatation met en évidence la nécessité de futures recherches avec un échantillonnage plus important et des données cliniques plus étendues.

MOTS CLÉS :

CANCÉROLOGIE VÉTÉRINAIRE / CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES / CAVITÉ BUCCALE /
RADIOTHÉRAPIE / ORTHOVOLTAGE / CHIMIOTHÉRAPIE / PALLIATIF /
RADIOSENSIBILISATION / CHAT / CHIEN

DATE DE SOUTENANCE : 1^{er} Octobre 2024

Elena VUKOVIC

THERAPEUTIC VALUE OF RADIOSENSITIZATION IN THE TREATMENT OF ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN CATS AND DOGS

Veterinary Doctorate Thesis: Nantes, October 1st 2024

SUMMARY

Although squamous cell carcinoma is the second most common oral cancer in dogs, it is the most common malignant oral tumor in cats.

Aside from small, rostral oral squamous cell carcinomas, which may benefit from a combined therapeutic approach including surgery, radiotherapy, and/or chemotherapy, most oral squamous cell carcinomas are unresectable and are often associated with a poor prognosis, with short median survival times.

To date, no therapy has significantly improved overall survival, mainly due to the high rate of tumor repopulation and the presence of hypoxic cells resistant to radiation therapy. The preferred approach remains palliative, aiming to improve the quality of life without long-term tumor control. However, the addition of concurrent chemotherapy is emerging as a promising therapeutic strategy to overcome these resistances and increase the sensitivity of tumor cells to ionizing radiation.

In this context, a retrospective study was conducted on 38 animals with oral squamous cell carcinoma treated with orthovoltage radiation at the EIFFELVET veterinary oncology clinic between January 2018 and November 2023. The study aimed to compare the median survival time of the sample based on different protocols while identifying variables of interest that could significantly influence this duration.

After a Kaplan-Meier survival analysis, the median survival time in our sample was **86.6** days for all treatments, **95.3** days for exclusive radiation therapy, and **85.4** days with the addition of radiosensitizing chemotherapy.

However, **no** statistically significant correlation was found between the animals' survival and the variables examined in our study.

This finding underscores the need for future research with more extensive clinical data and a larger sample size.

KEYWORDS: VETERINARY ONCOLOGY / SQUAMOUS CELL CARCINOMAS / ORAL CAVITY / RADIOTHERAPY / ORTHOVOLTAGE / CHEMOTHERAPY / PALLIATIVE / RADIOSENSITIZATION / CAT / DOG

DEFENSE DATE: October 1st 2024