



**HAL**  
open science

# Enquête d'acceptabilité d'un protocole innovant de radioimmunothérapie dans le cadre du traitement du lymphome multicentrique chez le chien

Sarah Deghelt

► **To cite this version:**

Sarah Deghelt. Enquête d'acceptabilité d'un protocole innovant de radioimmunothérapie dans le cadre du traitement du lymphome multicentrique chez le chien. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04919575

**HAL Id: dumas-04919575**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04919575v1>**

Submitted on 29 Jan 2025

**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° 138

**Enquête d'acceptabilité d'un protocole innovant de  
radioimmunothérapie dans le cadre du traitement du lymphome  
multicentrique chez le chien**

**THÈSE**

pour l'obtention du diplôme d'État de

**DOCTEUR VÉTÉRINAIRE**

présentée et soutenue publiquement devant

l'UFR de Médecine de l'Université de

Nantes le 04/12/2024

par

**Sarah DEGHELT**

Sous la direction de

**Madame Catherine Ibisch**

Président du jury : Monsieur Jean-Claude DESFONTIS.....Professeur à Oniris

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

Monsieur Nicolas CHOUIN.....Maitre de conférence à Oniris



ANNEE 2024 - Thèse n° 138

**Enquête d'acceptabilité d'un protocole innovant de  
radioimmunothérapie dans le cadre du traitement du lymphome  
multicentrique chez le chien**

**THÈSE**

pour l'obtention du diplôme d'État de

**DOCTEUR VÉTÉRINAIRE**

présentée et soutenue publiquement devant

l'UFR de Médecine de l'Université de

Nantes le 04/12/2024

par

**Sarah DEGHELT**

Sous la direction de

**Madame Catherine Ibisch**

Président du jury : Monsieur Jean-Claude DESFONTIS.....Professeur à Oniris

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

Monsieur Nicolas CHOUIN.....Maitre de conférence à Oniris



<b>Département BPSA Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment</b>		
Responsable : <b>Emmanuel JAFFRES</b> – Adjointe : <b>Frédérique NGUYEN</b>		
Pharmacologie et Toxicologie	Jean-Claude DESFONTIS (Pr) Yassine MALLEM (Pr) Hervé POULIQUEN (Pr)	Antoine ROSTANG (MC) Meg-Anne MORICEAU (CERC) Martine KAMMERER (PR émérite)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Jean-Marie BACH (Pr) Lionel MARTIGNAT (Pr) Julie HERVE (MC HDR) Grégoire MIGNOT (MC)	Solenn GAVAUD (CERC)
Histologie et anatomie pathologique	Marie-Anne COLLE (Pr) Pierre CORDIER (CERC) Jérôme ABADIE (MC)	Laetitia JAILLARDON (MC) Frédérique NGUYEN (MC)
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) Quentin PRUVOST (CEC)
PACENV = VET1	Eléonore BOUGUYON (PRAG) Nicolas BROSSAUD (PRAG)	Charlotte MOCQUARD (PRAG) Aurore CALVEL (PRAG)
<b>Département SAESP Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique</b>		
Responsable : <b>Raphaël GUATTEO</b> – Adjoint : <b>Jean-Michel CAPPELIER</b>		
Elevage, nutrition et santé des animaux domestiques	Nathalie BAREILLE (Pr) François BEAUDEAU (Pr) Christine FOURICHON (Pr)	Juan Manuel ARIZA CHACON (MC) Ségolène CALVEZ (Pr) Aurélien MADOUASSE (MC HDR) Nora NAVARRO-GONZALES (MC)
Infectiologie	Alain CHAUVIN (Pr) François MEURENS (Pr) Emmanuelle MOREAU (Pr) Nathalie RUVOEN-CLOUET (Pr) Pauline MAISONNASSE (CERC)	Albert AGOULON (MC) Suzanne BASTIAN (MC) Léa LOISEL (AERC) Kenny OBERLE (MC) Nadine RAVINET (MC)
Médecine des animaux d'élevage	Catherine BELLOC (Pr) Christophe CHARTIER (Pr émérite) Raphaël GUATTEO (Pr) Anne RELUN (MC)	Sébastien ASSIE (MC) Isabelle BREYTON (MC) Mily LEBLANC MARIDOR (MC) Maud ROUAULT (AERC)
Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel CAPPELIER (Pr) Louis DELAUNAY (CERC) Bruno LE BIZEC (Pr) Marie-France PILET (Pr)	Sofia STRUBBIA (MC) Fanny RENOIS-MEURENS (MC HDR)

## Département **DSC** Sciences cliniques

Responsable : **Catherine IBISCH** – 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) Gwénola TOUZOT-JOURDE (MC) Claire DEFOURMESTRAUX (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Jacques GUILLOT (Pr) Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass)	Sabrina VIEU (AERC) Maria 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 SENECAT (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 : **Samira ROUSSELIERE** – Adjointe : **Véronique CARIOU**

Mathématiques, statistiques, informatique	Chantal THORIN (PRAG) Evelyne VIGNEAU (Pr) Jean-Michel GALHARRET (MC stagiaire)	Véronique CARIOU (Pr) Benjamin MAHIEU (MC) Michel SEMENOU (MC)
Economie, gestion, législation	Pascal BARILLOT (MC) Ibrahima BARRY (MC) Florence BEAUGRAND (MC) Sibylle DUCHAINE (MC)	Jean-Marc FERRANDI (Pr) 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.)

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

# Table des matières

<i>Table des annexes</i> .....	8
<i>Table des figures</i> .....	9
<i>Table des tableaux</i> .....	11
<i>Introduction</i> .....	12
<i>Première partie : étude bibliographique</i> .....	14
<b><i>I. Généralités sur le lymphome canin</i></b> .....	15
I.1. Définition.....	15
I.2. Etiologie.....	15
I.3. Epidémiologie.....	16
I.4. Présentation clinique.....	16
I.5. Diagnostic.....	18
<b><i>II. Traitement du lymphome canin</i></b> .....	21
II.1. La corticothérapie.....	22
II.2. La chimiothérapie.....	22
II.3. Autres traitements.....	24
<b><i>III. La radioimmunothérapie (RIT) dans le cadre du traitement du lymphome</i></b> .....	24
III.1. Définition.....	24
III.2. Etape préthérapeutique de TEMP.....	26
III.3. Utilisation en médecine humaine pour le traitement du lymphome non hodgkinien...27	
<b><i>IV. Premier essai clinique de radioimmunothérapie appliquée au modèle canin</i></b> .....	28
IV.1. Matériel et méthode.....	28
IV. 2. Résultats concernant la toxicité.....	33
IV.2.1. Toxicité hématologique.....	33
IV.2.2. Toxicité non hématologique.....	34
IV.3. Résultats concernant l'efficacité.....	36
IV.3.1. Durée de rémission.....	36
IV.3.2. Durée de survie.....	37
<b><i>V. L'acceptabilité dans la cadre du traitement du lymphome canin</i></b> .....	39
V.1. La notion d'acceptabilité.....	39



V.1.1. Définition dans le domaine des technologies.....	39
V.1.2. Définition dans le domaine de la santé.....	40
<b>V.2. L’acceptabilité dans le domaine de la santé.....</b>	<b>41</b>
V.2.1. Importance de l’acceptabilité en santé humaine.....	41
V.2.2. Données concernant l’acceptabilité à participer à un essai clinique.....	41
V.2.3. Données concernant l’acceptabilité des traitements anticancéreux.....	43
V.2.4. L’évaluation de l’acceptabilité en santé.....	44
<b>V.3. Application de l’acceptabilité au traitement du lymphome canin.....</b>	<b>46</b>
V.3.1. Critères d’acceptabilité identifiés lors de traitement par chimiothérapie.....	46
V.3.2. Perspectives dans le cadre de la radioimmunothérapie.....	48
<b><i>Deuxième partie : étude expérimentale.....</i></b>	<b>50</b>
<b><i>I. Introduction.....</i></b>	<b>51</b>
<b><i>II. Matériel et méthode.....</i></b>	<b>52</b>
<b>II.1. Population interrogée.....</b>	<b>52</b>
II.1.1. Population de propriétaires.....	52
II.1.2. Population de vétérinaires.....	52
<b>II.2. Recrutement.....</b>	<b>53</b>
<b>II.3. Construction du questionnaire.....</b>	<b>54</b>
II.3.1. Le protocole.....	54
II.3.2. Forme du questionnaire.....	57
II.3.3. Evaluation de l’acceptabilité de paramètres individuels du protocole innovant de RIT.....	58
II.3.4. Evaluation de l’acceptabilité globale du protocole innovant de RIT.....	58
II.3.5. Evaluation des points d’intérêt pour les propriétaires.....	59
<b>II.4. Statistiques.....</b>	<b>60</b>
<b><i>III. Résultats.....</i></b>	<b>61</b>
<b>III.1. Acceptabilité chez les propriétaires de chiens.....</b>	<b>61</b>
III.1.1. Résultats concernant l’initiation d’un traitement du lymphome multicentrique.....	62
III.1.2. Résultats concernant l’acceptabilité de paramètres individuels du protocole innovant de RIT.....	64
III.1.2.1. Résultats concernant l’acceptabilité de la nature des actes réalisés.....	64
III.1.2.2. Résultats concernant l’acceptabilité des contraintes logistiques.....	66
III.1.2.3. Résultats concernant l’évaluation des points d’intérêt des propriétaires.....	68

III.1.2.4. Résultats concernant l'acceptabilité financière.....	73
III.1.3. Résultats concernant l'acceptabilité globale.....	74
III.1.4. Discussion concernant l'acceptabilité par les propriétaires.....	76
<b>III.2. Acceptabilité parmi les vétérinaires praticiens.....</b>	<b>77</b>
III.2.1. Résultats concernant l'initiation d'un traitement du lymphome multicentrique.....	77
III.2.2. Résultats concernant l'acceptabilité de paramètres individuels du protocole innovant de RIT.....	78
III.2.3. Résultats concernant l'acceptabilité globale du traitement innovant de RIT.....	78
III.2.4. Discussion concernant l'acceptabilité chez les vétérinaires.....	79
<b><i>IV. Discussion générale.....</i></b>	<b>81</b>
<b><i>Conclusion.....</i></b>	<b>83</b>
<b><i>Annexes.....</i></b>	<b>85</b>
<b><i>Bibliographie.....</i></b>	<b>104</b>

# **Table des annexes**

Annexe 1 : Critères du VCOG caractérisant les troubles de la moelle osseuse hématopoïétique, métaboliques, gastro-intestinaux et urinaires (LeBlanc et al. 2021).....	85
Annexe 2 : Support papier de recrutement à visée des propriétaires.....	90
Annexe 3 : E-mail de recrutement à visée des propriétaires.....	91
Annexe 4 : Questionnaire de l'enquête.....	92
Annexe 5 : Commentaires libres des propriétaires.....	101
Annexe 6 : Commentaires libres des vétérinaires.....	103

# Table des figures

Figure 1 : Photo d'une adénomégalie des nœuds lymphatiques mandibulaires chez un chien atteint de lymphome multicentrique (Vail, David M., et al., 2020).....	17
Figure 2 : Photographie d'une analyse cytologique ganglionnaire réalisée par ponction à l'aiguille fine chez un chien atteint de lymphome multicentrique (Vail, David M., et al., 2020).....	20
Figure 3 : Principe de la radioimmunothérapie avec injection du radiopharmaceutique par voie intraveineuse (Etienne 2019).....	25
Figure 4 : Schéma général de l'essai pilote de RIT (Russell Deborah 2022).....	32
Figure 5 : Schéma générale du protocole innovant évalué lors de l'enquête d'acceptabilité.....	55
Figure 6 : Exemple de gradation de l'acceptabilité par une fréquence dans le questionnaire proposé lors de l'enquête d'acceptabilité.....	58
Figure 7 : Ages des chiens des propriétaires répondants à l'enquête d'acceptabilité.....	61
Figure 8 : Volonté de mise en place d'un traitement par les propriétaires à l'annonce du diagnostic de LM.....	62
Figure 9 : Nature du traitement souhaité par les propriétaires à l'annonce du diagnostic de LM.....	63
Figure 10 : Nature du traitement souhaité par les propriétaires de chiens sains, atteints de lymphome ou décédés de lymphome interrogés à l'annonce du diagnostic de LM.....	63
Figure 11 : Acceptabilité des injections et prises de sang par les propriétaires interrogés lors de l'enquête dans le cadre d'un traitement anticancéreux du LM.....	65
Figure 12 : Acceptabilité d'une anesthésie générale par les propriétaires interrogés lors de l'enquête dans le cadre d'un traitement anticancéreux du LM.....	65
Figure 13 : Fréquence de visite pour un rendez-vous au CHUV d'Oniris acceptable par les propriétaires interrogés lors de l'enquête dans le cadre d'un traitement anticancéreux du LM.....	66
Figure 14 : Durée de traitement acceptable par les propriétaire interrogés lors de l'enquête dans le cadre d'un traitement anticancéreux du LM.....	67
Figure 15 : Acceptabilité par les propriétaires interrogés de la durée du protocole innovant de RIT.....	67
Figure 16 : Importance accordée par les propriétaires à la validation du protocole innovant de RIT par un comité d'éthique.....	68

Figure 17 : Opinion des propriétaires interrogés vis à vis de la biotechnologie utilisée lors de RIT .....	69
Figure 18 : Explications relatives à la maîtrise du risque radioactif présentées dans le questionnaire.....	70
Figure 19 : Niveau d'inquiétude des propriétaires interrogés vis à vis de la maîtrise des risques associé à l'usage du radio-pharmaceutique .....	70
Figure 20 : Acceptabilité par les propriétaires interrogés d'une semaine d'hospitalisation sans pouvoir voir leur animal dans le cadre du traitement innovant de RIT.....	72
Figure 21 : Niveau d'intérêt des propriétaires interrogés quand à l'option thérapeutique de chimiothérapie ultérieure au traitement innovant de RIT.....	72
Figure 22 : Consentement des propriétaires interrogés à payer la somme relative au traitement innovant de RIT.....	73
Figure 23 : Sommes relatives au traitement innovant de RIT déclarées par les propriétaires interrogés comme acceptables.....	74
Figure 24 : Choix final des propriétaires interrogés lors de l'enquête d'acceptabilité.....	75

# **Table des tableaux**

Tableau I : Protocole COPLA utilisé chez le chien (Russel D. 2022).....	23
Tableau II : Critères d'inclusion et d'exclusion des chiens au cours de l'essai pilote de RIT (Russell Deborah 2022).....	29
Tableau III : Résumé des effets secondaires imputables aux traitements antérieurs et à la RIT (Russell Deborah 2022).....	35
Tableau IV : Récapitulatif de la réponse au traitement de RIT chez les chiens inclus dans l'essai de RIT (Russell Deborah).....	38
Tableau V : Récapitulatif des caractéristiques du traitement de chimiothérapie conventionnelle classiquement proposé lors de lymphome multicentrique et du traitement innovant proposé dans le questionnaire d'enquête d'acceptabilité.....	59

# Introduction

Le terme de lymphome regroupe l'ensemble des cancers des cellules lymphoïdes, prenant naissance dans un organe lymphoïde secondaire. Le groupe des néoplasies nommées lymphome, comprend les lymphomes hodgkiniens – du nom du chercheur Thomas Hodgkin qui les a observé et décrit pour la première fois en 1871 -, et les lymphomes non hodgkiniens. L'incidence des lymphomes non hodgkinien, chez l'homme comme chez le chien, ne cesse de croître depuis plusieurs décennies. Elle représente chez l'homme le 6<sup>ème</sup> cancer en terme de fréquence.

Le sous type lymphoïde B à grandes cellules est le plus couramment rencontré (DLBCL) et de nombreuses similitudes sont observées entre les DLBCL humain et canin, faisant du chien un excellent modèle d'étude pour la cancérologie humaine.

Chez le chien, on compte une incidence annuelle de 25 cas / 100 000 chiens, c'est le cancer hématopoïétique le plus fréquent. La forme multicentrique représente 80 % des cas rencontrés.

Les généralités concernant le lymphome abordées dans notre étude bibliographique ont pour but de contextualiser cette enquête et d'en rappeler les enjeux, et ne se veulent en aucun cas exhaustives. En effet, de nombreux travaux ayant déjà fait l'objet de bibliographies très complètes sur ce sujet, il ne nous semblait pas nécessaire d'alourdir d'avantage notre étude.

Les protocoles de chimiothérapies dérivés du CHOP (Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicine, Oncovin, Prédnisolone) représentent aujourd'hui le gold standard du traitement des lymphomes multicentriques chez le chien. Ces thérapies dérivant des traitements développés en médecine humaine afin de traiter les lymphomes non hodgkiniens, offrent une rémission clinique et un bon confort de vie à une grande majorité de chiens traités. Cette option n'est cependant pas curative - la majorité des chiens rechutant après quelques mois - mettant en lumière la nécessité du développement de nouvelles thérapies dans l'espoir d'une guérison pour les animaux atteints.

La radioimmunothérapie est une thérapie vectorisée déjà utilisée en médecine humaine dans le cadre du traitement de lymphome non hodgkinien, et encore en plein développement. Le premier essai de RIT appliqué au modèle canin a été réalisé entre 2017 et 2022 au sein du service de cancérologie d'Oniris VetAgroBio. Les résultats concernant l'efficacité et la toxicité de ce traitement sont encourageants : la toxicité semble sensiblement la même que celle observée lors de

chimiothérapie CHOP, et l'efficacité est relativement similaire voire plus importante, avec notamment la présence d'un long survivant. Ces résultats offrent l'espoir d'une rémission plus longue voire d'une guérison complète.

De plus, une corrélation entre volume tumoral et efficacité de la RIT a été mise en évidence.

De nouveaux essais cliniques sur de plus grandes cohortes seraient nécessaires afin d'affiner les résultats précédents (connaissance d'une dose maximale tolérée exacte, médiane de durée de rémission, médiane de durées de survie) et préciser le positionnement de ce traitement en première ou seconde ligne. En effet, proposer ce traitement en complément d'une première ligne de chimiothérapie, à des animaux présentant donc un volume tumoral réduit, semble prometteur au vu des résultats précédemment décrits.

Cependant la mise en place de tels essais est conditionnée par une phase de recrutement réussie, et ne peut se faire sans l'adhésion des propriétaires de chiens atteints de lymphome. Sonder l'opinion et les attentes des propriétaires vis à vis d'un tel traitement est donc primordial avant d'engager un potentiel essai clinique.

Cette thèse est donc une contribution à l'étude d'essai clinique de RIT entreprise depuis 2017. Il s'agit d'une enquête d'opinion, majoritairement à destination des propriétaires de chiens, visant à comprendre leur perception d'un tel traitement, et évaluer leur acceptabilité du protocole qui pourrait potentiellement faire l'objet d'un essai clinique dans les années à venir.



## **Première partie : étude bibliographique**

# **I. Généralités sur le lymphome canin :**

## **I.1. Définition**

Le terme de lymphome permet de désigner un groupe divers de néoplasies ayant toutes pour origine les cellules lymphocytaires. On les retrouve majoritairement au niveau des tissus lymphoïdes, tels que les ganglions lymphatiques, la rate ou la moelle osseuse. Néanmoins, ils peuvent être retrouvés dans presque tous les tissus de l'organisme. A la différence des leucémies, ils ne prennent pas naissance dans la moelle osseuse.

## **I.2. Etiologie**

L'étiologie des lymphomes canins est probablement d'origine multifactorielle mais encore largement méconnue (Vail, David M., et al. 2020).

Plusieurs facteurs prédisposants peuvent néanmoins être considérés.

L'origine génétique et moléculaire joue un rôle dans l'apparition du lymphome canin. En effet, certaines aberrations chromosomiques sont fréquemment retrouvées chez les chiens atteints de lymphome comme un gain du chromosome 13 et 31, ou une perte du chromosome 14 (Vail, David M., et al. 2020). De plus, on constate une surreprésentation de certaines races chez les patients atteints de lymphome.

Certains sous-types immunophénotypiques de lymphome sont surreprésentés dans les différentes races, la question d'une certaine hérédité serait donc à explorer (Modiano, Jaime F., et al. 2005)

L'implication de facteurs infectieux n'est pas encore démontrée dans l'espèce canine, bien que suspectée. La piste la plus prometteuse actuellement concerne les rétrovirus, qui pourraient être impliqués dans la pathogénie du lymphome canin. En effet, des particules virales dont les propriétés sont semblables à celles des rétrovirus ont été identifiées dans des cultures cellulaires de tissu de lymphome canin (Vail, David M., et al. 2020).

Il est pour l'instant compliqué d'estimer l'impact direct et indirect des facteurs environnementaux sur l'apparition du lymphome canin, mais cette hypothèse reste à explorer (Zandvliet 2016).

L'altération de la fonction immunitaire pourrait elle aussi jouer un rôle dans le développement du lymphome canin, même si aucune étude ne l'a encore démontré (Vail, David M., et al. 2020).

### **I.3. Épidémiologie**

Le lymphome canin est l'un des cancer les plus fréquemment rencontré dans l'espèce canine. Son incidence annuelle est estimée entre 13 et 114 cas pour 100 000 chiens à risque. Il représente, en proportion, 7 à 24 % des néoplasies rencontrées chez le chien et 83 % des hémopathies malignes canines (Vail, David M., et al. 2020). De plus, cette incidence semble en constante augmentation depuis plusieurs années. Cette tendance est également observée en médecine humaine, où l'incidence du lymphome non hodgkinien représente 4 % des nouveaux cas de cancer et dont l'incidence tend à augmenter depuis plusieurs décennies en Europe et aux Etats Unis. (Cancer Research UK, Key Statistics for Non-Hodgkin Lymphoma).

Le lymphome canin affecte préférentiellement les chiens d'âge moyen à âgé (entre 6 et 9 ans) mais peut survenir chez les chiens de tout âge (Vail, David M., et al. 2020).

### **I.4. Présentation clinique**

La présentation clinique du lymphome canin est très variable, et dépend de l'organe concerné par le lymphome ainsi que de son extension au sein de l'organisme.

On distingue quatre présentations cliniques du lymphome canin : (Vail, David M., et al. 2020) la forme multicentrique, la forme digestive, la forme médiastinale et les forme atypiques plus sporadiques.

La présentation la plus courante est la forme multicentrique, qui affecte les ganglions lymphatiques. En effet , plus de 80 % des chiens diagnostiqués d'un lymphome présentent cette forme. Elle est caractérisée par une adénomégalie périphérique généralisée, souvent non douloureuse, qui peut être compliquée d'une infiltration du parenchyme hépatique et splénique à l'origine d'une hépatomégalie et/ou une splénomégalie. Une infiltration de la moelle osseuse peut également être présente.

L'adénomégalie généralisée est bien souvent le motif de consultation, la majorité des chiens atteints ne présentant pas, dans un premier temps, d'atteinte majeure de l'état général. Elle est généralement bilatérale et symétrique, avec un gradient de volume cranio-caudal décroissant. Les nœuds lymphatiques sont hypertrophiés, durs et caoutchouteux, indolores et mobiles. Cependant, des signes cliniques non spécifiques tels que de l'anorexie, une perte de poids, des troubles digestifs, une polyuro-polydipsie ou de la fièvre peuvent être observés.



Figure 1 : Photo d'une adénomégalie des nœuds lymphatiques mandibulaires chez un chien atteint de lymphome multicentrique (Vail, David M., et al., 2020)

La forme digestive est nettement moins courante : elle représente 5 à 7 % des lymphomes canins.

Le plus souvent d'immunophénotype T, cette forme se caractérise par une infiltration du tube digestif. Les chiens atteints de cette forme présentent des signes digestifs peu spécifiques : vomissements, diarrhée, perte de poids et malabsorption. Le foie, la rate et les ganglions lymphatiques peuvent également être impliqués dans cette forme (Vail, David M., et al. 2020).

La forme médiastinale (5 % des cas de lymphome canin), le plus souvent d'immunophénotype T, se caractérise par un élargissement du médiastin crânial, par augmentation de la taille des nœuds lymphatiques s'y trouvant ou du thymus. Le tableau clinique est compatible avec une compression intrathoracique : on observe notamment des signes de dyspnée, de toux ou de regurgitation (Vail, David M., et al. 2020).

Les autres formes sont plus sporadiques et atypiques : forme cutanée, intravasculaire, pulmonaire ...

## **1.5. Diagnostic**

Le diagnostic du lymphome canin repose, dans un premier temps, sur un examen clinique complet ainsi que des examens complémentaires, tels qu'une analyse sanguine biochimique, une numération formule sanguine, et une analyse d'urine. Enfin, l'analyse histologique ou au moins cytologique des tissus atteints est essentielle afin d'obtenir un diagnostic de certitude (Vail, David M., et al. 2020).

### *Examen clinique :*

Lors de l'examen clinique il faut réaliser une palpation minutieuse de tous les ganglions lymphatiques à la recherche d'une adénomégalie et une examination de la muqueuse rectale. En effet, une proportion significative des chiens touchés par le lymphome ont des polypes rectaux correspondant à des agrégats de lymphocytes néoplasiques. Les muqueuses doivent aussi être inspectées avec attention ; une pâleur, un ictère, des pétéchies et ulcérations peuvent être les signes

d'une anémie, d'une thrombocytopénie, d'une défaillance organique majeure ou d'une hyperurémie. La palpation abdominale peut révéler une organomégalie ou une adénomégalie mésentérique. L'auscultation pulmonaire peut être modifiée par la présence d'une masse intrathoracique ou d'un épanchement pleural. L'examen oculaire comprenant un fond d'oeil ne doit pas être négligé, un tiers à la moitié des chiens présentant un lymphome présentent également des anomalies oculaires (uvéites, glaucome, hémorragie rétinienne, ...) (Vail, David M., et al. 2020).

#### *Examens complémentaires :*

Lors de lymphome, des anomalies sanguines sont présentes dans la majorité des cas, un hémogramme et un frottis sont donc recommandés lorsque la maladie est suspectée. L'anomalie sanguine la plus fréquente en cas de lymphome est l'anémie, normochrome et normocytaire et arégénérative, la plus fréquemment rencontrée lors de maladie chronique. Néanmoins, une anémie par hémolyse ou hémorragie (ou autre mécanisme) peut également être rencontrée, elle doit être suspectée lorsque l'anémie est régénérative. Une thrombocytopénie et une leucopénie peuvent survenir lors d'infiltration médullaire. Une thrombocytopénie est retrouvée dans 30 à 50 % des cas, une neutrophilie dans 25 à 40%, et une lymphocytose chez environ 20 % des chiens atteints. Une hypoprotéinémie est plus courante chez les chiens présentant une forme digestive (Vail., David M., et al. 2020).

Les anomalies biochimiques sanguines permettent de révéler les organes atteints ou la présence d'un syndrome paranéoplasique. L'augmentation des paramètres rénaux peut apparaître secondairement à une infiltration rénale. De la même manière une infiltration hépatique peut expliquer l'augmentation des paramètres hépatiques (Vail., David M., et al. 2020).

L'anomalie la plus fréquente est l'hypercalcémie, lors de syndrome paranéoplasique, il est important de doser le calcium ionisé car le calcium total peut rester dans l'intervalle de référence (Vail., David M., et al. 2020).

Enfin, l'analyse histologique ou cytologique des tissus est essentielle pour obtenir un diagnostic de certitude et connaître le sous type histologique du lymphome.

La ponction des noeuds lymphatiques permet la réalisation de l'examen de cytologie. La grande majorité des lymphomes canins présentent une infiltration des nœuds lymphatiques par des cellules néoplasiques. Cet examen est facile d'accès et peu coûteux, il est donc le plus facilement réalisable dans le cadre du diagnostic du lymphome canin. En médecine humaine, il est sensible et spécifique à plus de 90 % (Vail, David M., et al. 2020) (Seelig, Davis M., et al. 2016). Chez le chien, il présente une bonne sensibilité et spécificité de diagnostic pour la grande majorité des lymphomes multicentriques (80%) (Seelig, Davis M., et al. 2016).

Les cellules sont des grands lymphocytes, de taille supérieure à deux fois le diamètre d'une hématie, ou plus grand qu'un neutrophile, à fort rapport nucléo-plasmique avec un nucléole visible ou non et un cytoplasme basophile (Vail, David M., et al. 2020).

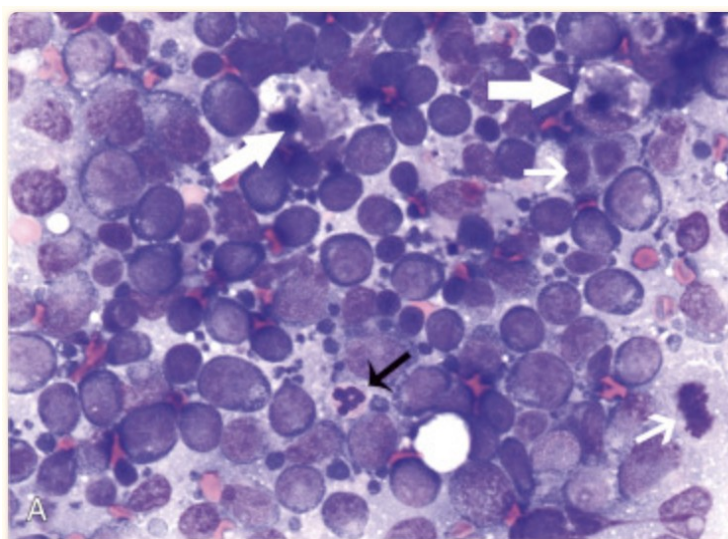


Figure 2 : Photographie d'une analyse cytologique ganglionnaire réalisée par ponction à l'aiguille fine chez un chien atteint de lymphome multicentrique (Vail, David M., et al., 2020)

Toutefois cet examen peut s'avérer non conclusif (si les lymphocytes sont de taille intermédiaire notamment) rendant l'examen histologique essentiel au diagnostic de lymphome. Il est réalisable sur pièce d'exérèse après retrait chirurgical d'un nœud lymphatique coque comprise ou par biopsie ganglionnaire, mais reste l'examen de référence dans le cadre du diagnostic du lymphome multicentrique canin (Vail, David M., et al. 2020).

Des examens d'immunohistochimie et cytométrie en flux permettent de préciser le diagnostic, caractériser l'immunophénotype B ou T du lymphome, et connaître ses indices de prolifération cellulaire tel que le Ki67 par exemple (Vail, David M., et al. 2020).

## **II. Traitement du lymphome canin**

La survie des chiens atteints de lymphome multicentrique de moyen ou haut grade est variable en fonction des individus mais relativement limitée en l'absence de traitement : environ 4 à 6 semaines. Plusieurs options thérapeutiques sont actuellement disponibles afin d'augmenter l'espérance de vie des chiens atteints tout en visant un maintien d'une qualité de vie acceptable. Pour autant, aucun traitement curatif n'existe à ce jour chez l'animal.

Le lymphome canin est une maladie systémique, et nécessite donc un traitement systémique. Le choix de la thérapeutique doit prendre en compte de nombreux paramètres. Tout d'abord la clinique de l'animal est importante à évaluer et des examens complémentaires sont nécessaires afin d'assurer la tolérance ultérieure des traitements choisis. Par exemple une leucopénie iatrogène trop marquée contre-indique la mise en place d'une chimiothérapie trop agressive, la myélosuppression pouvant entraîner une septicémie (Vail, David M., et al. 2020).

Le stade, le sous stade clinique de la maladie, la présence de syndrome paranéoplasique, comme l'hypercalcémie ou l'anémie, ainsi que le grade histologique sont également à prendre en compte et sont reconnus comme des facteurs pronostics chez le chien. Par exemple, les lymphomes de haut grade présentent une meilleure chimio-sensibilité que les lymphomes de bas grade (Vail, David M., et al. 2020).

Enfin, les paramètres relatifs aux propriétaires de l'animal atteint ne sont pas à négliger tels que les moyens financiers, la logistique et disponibilité dans le temps, les considérations éthiques et la motivation à mettre en place un traitement (Vail, David M., et al. 2020).



## **II.1. La corticothérapie**

Les glucocorticoïdes sont fréquemment utilisés dans le traitement du lymphome multicentrique, seuls ou en association avec une polychimiothérapie.

Seuls, ils constituent un traitement palliatif, notamment lorsque la chimiothérapie n'est pas une option envisageable pour les propriétaires.

La réponse clinique est souvent partielle et l'espérance de vie des animaux atteints avec ce traitement n'est que faiblement allongée -voire non allongée- : entre 1 à 3 mois. De plus, la chance de développer des résistances aux autres traitements disponibles de chimiothérapie est accrue après un traitement par corticothérapie prolongée (Vail, David M., et al. 2020) (Zandvliet 2016).

## **II.2. La chimiothérapie**

Le gold standard du traitement du lymphome multicentrique de haut et moyen grade chez le chien est la chimiothérapie, et plus précisément la polychimiothérapie.

Le protocole de chimiothérapie CHOP ou ses dérivés sont les plus souvent utilisés. Il s'agit d'un traitement initialement utilisé en médecine humaine dans le traitement des LNH, utilisant 4 molécules principales : la cyclophosphamide, la doxorubicine=hydroxydaunorubicine, la vincristine=Oncovin NDH et la prédnisolone) (Vail, David M., et al. 2020).

Ce protocole comprend une première phase d'induction : une administration de chimiothérapie par semaine pendant 4 semaines. Cette phase d'induction est suivie d'une phase d'entretien : une administration de chimiothérapie toutes les trois semaines pendant une durée pouvant aller jusqu'à 6 mois.

Le protocole de chimiothérapie dérivé du CHOP classique permet d'induire une rémission chez 85 à 90 % des patients traités, avec une médiane de survie de 10 à 12 mois. Environ 20 à 25 % des chiens traités survivront plus de 2 ans après l'initiation du protocole. Les chiens qui répondent à la chimiothérapie et rentrent en rémission complète sont généralement asymptomatiques de leur maladie. Ces traitements sont le plus souvent bien tolérés chez le chien. En effet, seule une minorité de patients développent des effets secondaires importants nécessitant une hospitalisation (Vail, David M., et al. 2020).

Certains chiens présentent une rechute, c'est à dire un retour des symptômes, suite à la phase d'induction, il est alors souvent indiqué de réitérer cette étape, on parle de ré-induction. Si malgré cela, le lymphome échappe à nouveau au traitement, un protocole dit « de sauvetage » peut être mis en place.

L'administration de L-asparaginase peut également être réalisée en début de protocole afin de diminuer la taille des masses tumorales et ainsi diminuer le risque de syndrome de lyse tumorale, c'est le cas dans le protocole COPLA, largement utilisé dans le traitement du lymphome multicentrique chez le chien (MacDonald, Valerie S., et al. 2005).

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

Tableau 1 : Protocole COPLA utilisé chez le chien (Russel D. 2022)

Aucune différence de toxicité n'est mise en évidence entre ces deux protocoles (CHOP ou COPLA), les effets secondaires majoritairement rencontrés sont des troubles digestifs (diarrhées et vomissements) et une toxicité hématologique se caractérisant le plus souvent et en premier lieu par une neutropénie (Mac Donald et al 2005).

Avant chaque séance de chimiothérapie, une numération formule sanguine permet de s'assurer de l'absence de contre-indication par leucopénie notamment, liée au caractère myélosuppressif de ces traitements. La séance est réalisée si le comptage plaquettaire est supérieur à 50 000/microL et que le comptage de neutrophiles est supérieur à 1500/microL (Vail, David M., et al. 2020).

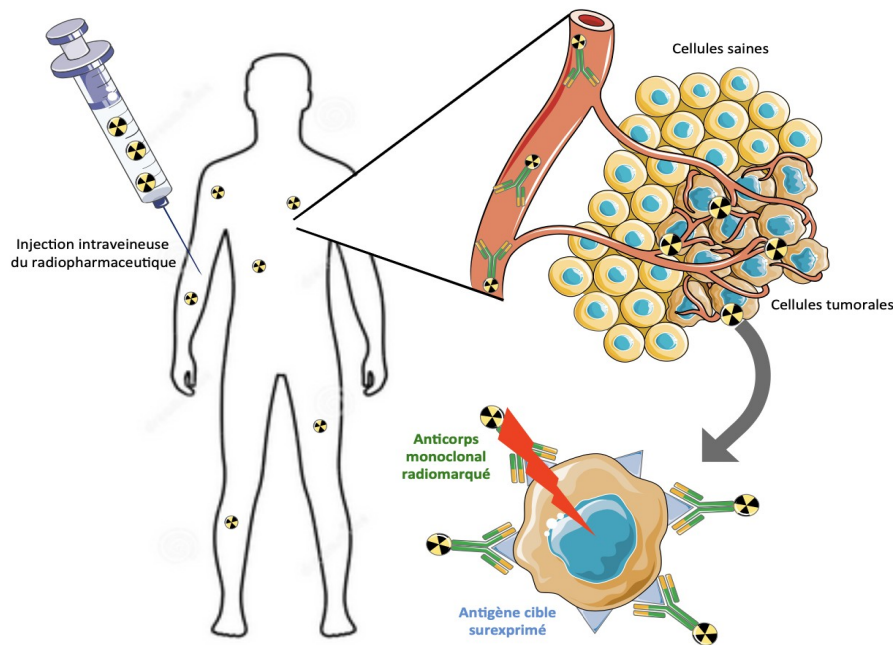
### **II.3. Autres traitements**

La radiothérapie ou la chirurgie peuvent être envisagées pour traiter des formes de lymphome très localisées, mais ne sont généralement pas indiquées dans le traitement du lymphome multicentrique (sauf quelques protocoles par irradiation d'un héli-corps, que nous ne détaillerons pas).

## **III. La radio-immunothérapie (RIT) dans le cadre du traitement du lymphome**

### **III.1. Définition**

La radioimmunothérapie (RIT) est une technique de radiothérapie vectorisée, qui consiste à injecter au patient par voie systémique un vecteur (anticorps monoclonal) spécifique de la cellule tumorale visée associé à un isotope radioactif. Le vecteur permet la fixation sur la cellule tumorale et donc son ciblage, tandis que l'isotope radioactif permet l'émission d'un rayonnement ionisant permettant de détruire la cellule, sans causer de dommage aux tissus sains. Il peut être administré au patient par injection intraveineuse, intrapéritonéale, intrapleurale ou intrathécale et ensuite distribué à l'organisme par voie sanguine, par diffusion ou par convection (Etienne, 2019).



**Figure 1 : Principe de la radioimmunothérapie avec injection du radiopharmaceutique par voie intraveineuse.**  
 L'anticorps monoclonal couplé à un radionucléide est injecté au patient par voie intraveineuse. Il diffuse dans l'organisme par voie systémique et se fixe sur son antigène cible, surexprimé par les cellules tumorales. Les rayonnements ionisants libérés par la désintégration du radioisotope sont à l'origine de phénomènes conduisant à la mort cellulaire.

Figure 3 : Principe de la radioimmunothérapie avec injection du radio-pharmaceutique par voie intraveineuse (Etienne 2019)

Les effets cytotoxiques de ces rayonnements ionisants sont dus aux dommages importants causés sur l'ADN entraînant la mort cellulaire (Etienne, 2019), (Wahl, Richard L., et al., 2021).

Cette technologie nécessite donc une maîtrise du risque radioactif, par la réalisation du protocole en locaux radioprotégés, et la protection de tous les opérateurs par un matériel spécifique (Cottin A. 2019).

### **III.2. Etape pré-thérapeutique de TEMP**

L'étape thérapeutique de RIT doit être précédée d'une étape d'imagerie nucléaire associant tomographie par émission monophotonique (TEMPS ou SPECT) et scanner.

Cette étape consiste à recenser les différents sites tumoraux grâce au même anticorps monoclonal (vecteur) que celui qui sera utilisé lors de l'étape de RIT couplé à un élément radioactif émetteur de rayonnement gamma.

Cet examen d'imagerie est peu invasif, il nécessite en revanche une anesthésie générale de l'animal.

Une injection par voie intraveineuse de l'élément radioactif est réalisée, suivie d'une phase d'acquisition. Une caméra en rotation autour du patient capte les rayonnements. Les images permettent d'acquérir la répartition du radio-traceur dans les tissus dans les trois plans de l'espace. Enfin, une reconstruction tomographique par un algorithme permet d'obtenir une cartographie tridimensionnelle de l'activité radioactive dans le corps du patient (Etienne, 2019).

Cette technique fonctionne en quelque sorte comme une immunohistochimie in vivo sur les sites tumoraux.

La superposition des images obtenues au scanner classique et lors de la TEMP permet de visualiser les organes de distribution du radio-traceur, il s'agit de la TEMP-TDM (Etienne, 2019).

Le même vecteur en quantité équivalente étant utilisé pour l'immuno-SPECT et la RIT, la dose déposée et fixée dans les organes sains comme dans les sites tumoraux permet de prédire l'efficacité et la toxicité de la RIT (Etienne 2019).

La dose maximale tolérée (DMT) est la dose au-delà de laquelle le patient présentera une myélosuppression pouvant entraîner des complications graves. La myélosuppression éventuelle peut être prédite par la fixation du radio pharmaceutique au niveau de la MOH, il faut donc la mesurer lors de l'étape de TEMP (Wahl, Richard L., et al., 2021).

### **III.3. Utilisation en médecine humaine pour le traitement du lymphome non hodgkinien**

Les premiers ciblage in vivo via cette biotechnologie vectorisée ont permis d'identifier les sites tumoraux et les métastases avec une sensibilité plus importante que les techniques d'imagerie conventionnelles, rendant cette technique prometteuse. De nombreux autres travaux ont par la suite permis de développer des radionucléides à visée diagnostique et thérapeutique. L'exploration des cibles antigéniques a également été un sujet d'étude important : les principales explorées dans le cadre du lymphome humain sont des protéines membranaires exprimées à la surface des cellules lymphoïdes B, telles que la CD20 et CD22.

Une seule spécialité est à ce jour commercialisée en Europe, depuis son autorisation de mise sur le marché européen en 2004 il s'agit du ZEVALIN (ibritumomab tiuxetan). Ce traitement de RIT est utilisé en médecine humaine dans le traitement des LNH CD20+ réfractaires au traitement de chimiothérapie ou en consolidation après un protocole initial de chimiothérapie.

Les résistances au traitement visant le CD20 ont motivé le développement de nouvelles spécialités ciblant le CD22+, plusieurs recherches étant en cours à ce jour.

La toxicité de ces traitements chez l'homme est majoritairement une toxicité hématologique en raison d'une myélosuppression entraînant des cytopénies de grade 3 -4 : on observe des thrombopénies et des neutropénies transitoires (Kraeber Bodéré, 2015) (Lindèn et al. 2005) (Robert T. O'Donnell & Shiloh M. Martin & Yunpeng Ma & William C. Zamboni & Joseph M. Tuscano).

Une toxicité non hématologique est également rapportée, mais semble relativement faible comparée au traitement de chimiothérapie conventionnel.

Les résultats obtenus en terme d'efficacité sont encourageants et la toxicité imputable au traitement de RIT ne semble pas significativement plus importante que celle observée lors de chimiothérapie conventionnelle. Il s'agit d'une piste de traitement des LNH de l'homme prometteuse et encore améliorable (Russell D. 2022).

## **VI. Premier essai clinique de RIT appliquée au modèle canin**

### **IV.1. Matériel et méthode**

Le premier essai clinique de phase I de radioimmunothérapie dans le cadre du traitement du lymphome multicentrique chez le chien à été réalisé à ONIRIS entre 2017 et 2022 dirigé par les Dr Chouin et Ibisch, dans le cadre de la thèse de troisième cycle du Dr Etienne et ayant impliqué plusieurs étudiants vétérinaires de 6<sup>ème</sup> année en thèse d'exercice (Russell Déborah, Arthur Cottin).

Préalablement à ce premier essai clinique, un protocole thérapeutique initial a été élaboré par la Dr Etienne, et validé par un comité d'éthique et a été appliqué au cours de l'essai clinique.

#### **IV.1.1. Protocole détaillé de l'étude**

##### **1. Développement d'un anticorps monoclonal dirigé contre le CD 22+**

L'étape de synthèse d'un anticorps monoclonal dirigé contre le CD 22 canin a été réalisée par l'équipe 13 du CRCINA (centre de recherche en cancérologie et immunologie Nantes Angers) (Etienne 2019), et l'évaluation de son affinité et de sa spécificité par l'unité AMaROC, à ONIRIS (Russell D. 2022).

L'anticorps 10C6 choisi pour sa spécificité et affinité pour le CD22 canin à été produit en grande quantité et couplé au DOTA (tétraaza cyclododécane tétraacétate) permettant ensuite le radiomarquage avec l'indium-111 pour l'immuno-SPECT ou l'yttrium-90 pour la radio immunothérapie (Etienne 2019).

## **2. Caractérisation du lymphome et procédure d'inclusion**

La première étape de l'étude a consisté en un recrutement et une inclusion des patients atteints de lymphome agressif de phénotype CD 22+ via le service de médecine d'ONIRIS ou via les cliniques partenaires. Le bilan d'inclusion comprenait un examen clinique et des examens complémentaires permettant d'inclure ou d'exclure le patient de l'étude, selon les critères présentés dans le tableau suivant.

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

Tableau 1 : Critères d'inclusion et d'exclusion de chiens au cours de l'essai pilote de RIT (Russell D. 2022)



Le DLCBL a été diagnostiqué par une analyse histologique sur pièce d'exérèse (nœud lymphatique du patient), et son caractère CD22 positif ou négatif a été déterminé par immunohistochimie et cytométrie de flux. Le seuil d'inclusion était situé à 30 % de cellules minimum exprimant le CD22.

Un bilan d'extension plus complet a été réalisé afin de déterminer le stade du lymphome et un myélogramme a été effectué pour contrôler l'absence d'envahissement médullaire massif, qui contre-indiquerait la RIT CD22. Une analyse sanguine biochimique et de numération formule sanguine ont permis de déceler un éventuel envahissement médullaire, une défaillance organique ou un syndrome paranéoplasique.

### **3. Cytoréduction des masses tumorales**

Lors de la première semaine, les chiens inclus dans l'étude ont été soumis à une cytoréduction des masses tumorales réalisée à l'aide de L-asparaginase.

Une numération formule a été réalisée en amont de cette étape afin d'assurer son caractère permissif.

Le but de cette étape était de réduire la taille des masses tumorales afin d'améliorer l'efficacité du traitement de radiothérapie ultérieure. A noter que cette étape est classiquement utilisée en amont des traitements de chimiothérapie dans le cadre des traitements du lymphome canin.

L'injection du médicament KIDROLASE (L-asparaginase) à la posologie de 400 UI/kg a été réalisée dans les lombes, en deux points d'injection en semaine 1.

### **4. Etude pré thérapeutique de ciblage et de dosimétrie**

L'étude pré thérapeutique de ciblage et de dosimétrie qui a été réalisée en semaine 2 et 3 présentait deux objectifs. Le premier était de recenser l'ensemble des sites tumoraux (en explorant l'expression du CD22). Le second était d'estimer sur les images SPECT/TDM et par calcul la fixation de l'anticorps sur les sites tumoraux, une bonne fixation étant nécessaire afin d'espérer

une efficacité de la thérapie ciblée. Le détail des calculs de physique médicale est présenté dans le doctorat du Dr F. Etienne. Cette étape a été réalisée sous anesthésie générale afin de pouvoir réaliser le scanner dosimétrique.

Un ciblage tumoral satisfaisant et sans envahissement de la moelle osseuse était permissif pour l'étape suivante thérapeutique d'injection du produit radiopharmaceutique.

### **5. Etape thérapeutique de RIT chez les animaux avec un ciblage favorable**

Les patients ayant présenté un ciblage tumoral satisfaisant à l'étape précédente ont reçu une injection unique, sous anesthésie générale, du produit radio pharmaceutique associé à l'anticorps froids 10C6.

Le but était d'injecter le médicament radiopharmaceutique en escalade de dose afin de déterminer une dose maximale tolérée (DMT), c'est à dire une dose maximale sans effet myélosuppressif non supportable par l'animal.

## Du diagnostic à la RIT :

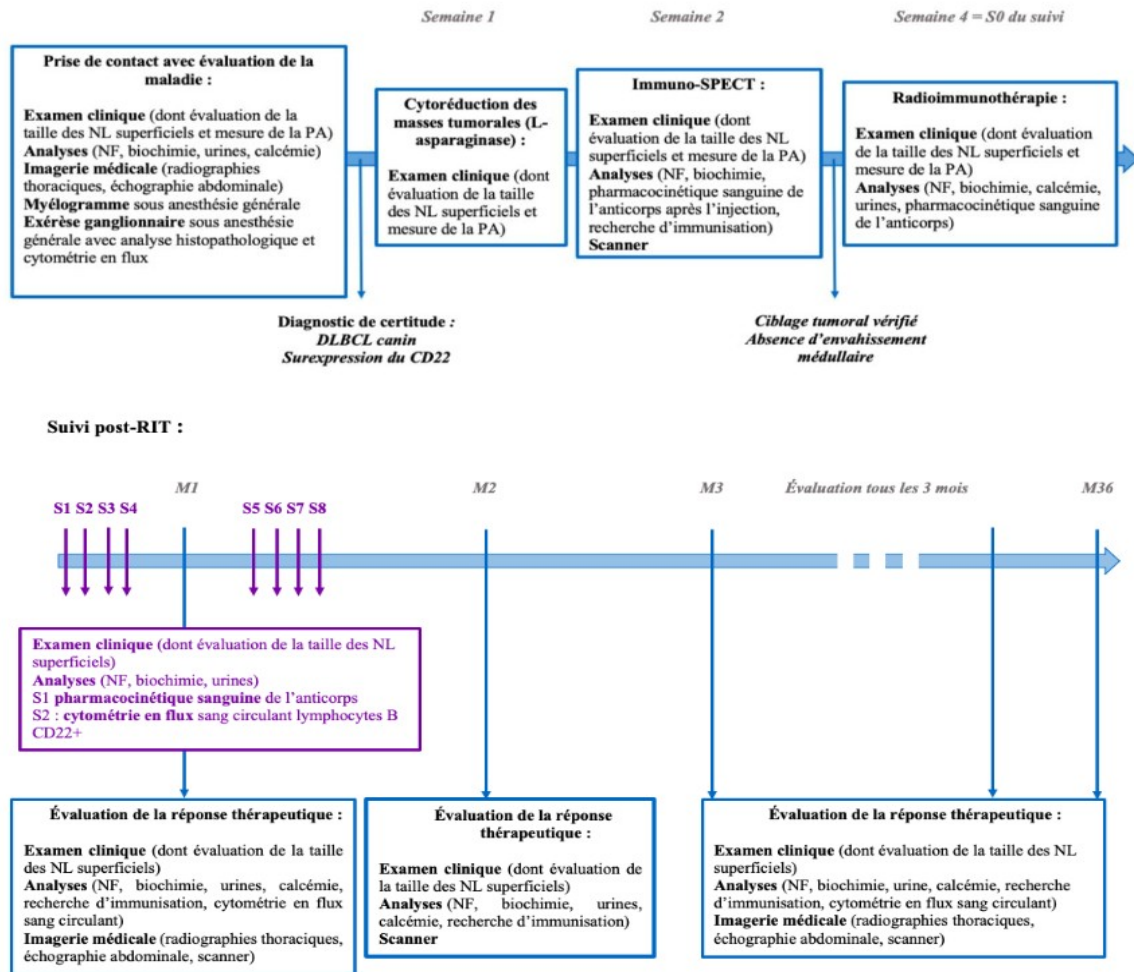


Figure 4 : Schéma général de l'essai pilote de RIT (Russell D. 2022)

### IV.1.2. Population d'étude

Au total 7 chiens inclus ont pu bénéficier de ce protocole dans son intégralité et représentent la cohorte étudiée pour les résultats qui vont être présentés (Russell D. 2022).

Concernant l'escalade de dose mentionnée dans l'étape de RIT du protocole, seuls les deux premiers paliers de ce protocole ont été réalisés.

Quatre chiens ont reçu une dose 185 Mbq/m<sup>2</sup>, ils représentent le groupe A et 2 chiens ont reçu une dose de 227,5 Mbq/m<sup>2</sup>, ils représentent le groupe B.

## **IV.2. Résultat concernant la toxicité**

La tolérance au traitement à été évaluée à court, moyen et long terme par le biais d'examens cliniques et d'examens complémentaires. Les examens suivants ont été réalisés au moment du traitement puis à J3, J6, S3, S4, S5, S6, S8 puis tous les 3 mois : examen clinique, numération formule sanguine, comptage plaquettaire, biochimie hépatique et rénale, analyse d'urine. La fréquence de ces examens a pu être augmentée lorsqu'une anomalie était relevée (Russell, Déborah, 2022).

### **IV.2.1. Toxicité hématologique**

Dans la littérature (Kraeber Bodéré, 2017), la principale toxicité rapportée lors de RIT chez l'homme est une toxicité hématologique, pouvant atteindre la lignée rouge, causant une anémie, la lignée blanche causant une neutropénie et les plaquettes, causant une thrombopénie.

Les valeurs de références utilisées pour déterminer l'existence d'une cytopénie sont celles de la classification de l'OMS (Annexe 1).

Concernant la lignée cellulaire rouge, aucune anémie induite par la RIT n'a pu être mise en évidence au cours de cette étude (Russell, Déborah, 2022).

Concernant la lignée cellulaire blanche, aucune neutropénie ou leucopénie n'a été mise en évidence dans le groupe A (chiens ayant reçu une dose de 185 Mbq/m<sup>2</sup>). En revanche, dans le groupe B (chiens ayant reçu une dose de 227,5 Mbq/m<sup>2</sup>) un chien a présenté une leucopénie de grade 2 au maximum et un autre une leucopénie et une neutropénie de grade 4 chacune. Ces résultats permettent de mettre en évidence la présence d'une toxicité hématologique atteignant la lignée blanche à la dose de 227,5 Mbq/m<sup>2</sup>.

Concernant l'impact de la RIT sur les plaquettes, une thrombopénie légère de grade 1 est observée chez un chien du groupe A (dose de 185 Mbq/m<sup>2</sup>). Les chiens du groupe B (dose de 227,5 Mbq/m<sup>2</sup>) présentent en revanche, une thrombopénie sévère de grade 3 et 4. Il existe donc une toxicité de la RIT impactant les plaquettes.

Une lymphopénie a également été mise en évidence : légère à modérée dans le groupe A et modérée à sévère dans le groupe B.

Finalement, ces effets secondaires hématologiques sont comparables à ceux observés en médecine humaine lors de traitement de RIT (Kraeber Bodéré, 2015) (Lindèn et al. 2005) (Robert T. O'Donnell & Shiloh M. Martin & Yunpeng Ma & William C. Zamboni & Joseph M. Tuscano) (se caractérisant par une atteinte de la lignée blanche et des plaquettes), ces effets sont transitoires et gérables sans hospitalisation pour les animaux ayant reçu la dose de 185 Mbq/m<sup>2</sup>.

La cohorte de cet essai clinique étant de petite taille, il n'a pas été possible de définir une réelle DMT avec rigueur même si on l'estime à 185 Mbq/m<sup>2</sup> (dose du groupe A) : une cohorte plus importante serait nécessaire pour confirmer cette grandeur.

#### **IV.2.2. Toxicité non hématologique**

Les principaux effets secondaires non hématologiques observés lors de cet essai clinique étaient des troubles digestifs : diarrhée et vomissement, ainsi que des cystites. Ces symptômes étaient de courte durée et ont répondu aux traitements symptomatiques administrés.

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

Tableau 3 : Résumé des effets secondaires imputables aux traitements antérieurs et à la RIT (Russell Déborah 2022)

Conclusion globale de la toxicité : La toxicité hématologique et non hématologique semblent donc comparables à celles observées lors d'autres traitements anti cancéreux telles que les chimiothérapies conventionnelles. Ces effets sont également semblables à ceux observés en médecine humaine lors de traitement de RIT.

### **IV.3. Résultats concernant l'efficacité**

L'efficacité du traitement a été évaluée par une mesure manuelle, à l'aide d'un pied à coulisse, des ganglions lymphatiques périphériques identifiés à l'inclusion comme des lésions du lymphome (taille supérieure à 20 mm). L'échappement au traitement a ensuite été confirmé par un scanner chez tous les chiens de l'étude.

L'évaluation de l'efficacité et de la réponse thérapeutique par la caractérisation des stades suivants : rémission complète, rémission partielle ou maladie stable ou en progression s'est faite selon les critères du VCOG (Vail, David M., et al.).

Une analyse des durées de rémission et de survie lors de ce traitement de RIT a également été effectuée et comparée à ces mêmes durées lors des traitements classiquement mis en place lors de lymphome multicentrique : absence de traitement, traitement par corticothérapie ou traitement par chimiothérapie (Russell, Déborah, 2022). Ces chiffres étant eux mêmes issus d'une cohorte témoins préexistante dans le service d'oncologie d'ONIRIS (Bouillet, 2020).

Une corrélation est observée entre proportion de volume tumoral et efficacité. De meilleurs résultats pourraient donc être attendus chez des chiens présentant un volume tumoral réduit, tels que ceux ayant été soumis à un premier cycle de chimiothérapie (Dr Chouin).

#### **IV.3.1. Durée de rémission**

Il apparaît que la durée de rémission lors du traitement par RIT est significativement plus longue que lors d'une abstention thérapeutique, mais pas plus longue que lors d'un traitement par chimiothérapie ou corticoïde (Russell, Déborah, 2022).

### **IV.3.2 Durée de survie**

La durée de survie post diagnostic est significativement supérieure lors de traitement par RIT, comparée au traitement de chimiothérapie, corticothérapie ou en l'absence de traitement (Russell, D. 2022).

Enfin, la durée de survie post traitement est significativement augmentée lors de l'usage de RIT par rapport à un traitement par corticoïde, mais pas significativement plus importante que lors de traitement par chimiothérapie (Russell D. , 2022). On note cependant la présence d'un long survivant dans le groupe B.

Finalement, les chiens ont tous exprimé une réponse clinique mesurable au traitement par RIT. Cette essai clinique a donc confirmé que le lymphome canin est sensible à la RIT comme le DLBCL humain. L'analyse des durées de rémission et de survie post traitement et post diagnostic ont montré une efficacité du traitement de RIT, comparable voire supérieure à celle obtenue par les traitements conventionnels de chimiothérapie.



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

Tableau 4 : Récapitulatif de la réponse au traitement de RIT chez les chiens inclus dans l'essai de RIT (Russell D. 2022)

*Bilan global :*

Le premier essai clinique de RIT a montré des effets secondaires comparables à ceux observés lors de traitements par chimiothérapie : principalement des effets myélosuppressifs transitoires ne nécessitant pas d'hospitalisation lors de doses modérées. Un essai clinique sur une cohorte de plus grande taille serait nécessaire pour déterminer avec rigueur une DMT.

Le traitement de RIT proposé induit bien une réponse clinique chez les chiens atteints de lymphome ce qui témoigne de son efficacité, significativement supérieure aux corticothérapies. Cette efficacité semble comparable voire supérieure à celle du traitement conventionnel de chimiothérapie, même si une plus grande cohorte serait nécessaire pour le confirmer.

L'efficacité et la DMT de la RIT mise en évidence lors de ce premier essai clinique reste à préciser sur une plus grande cohorte. De plus son efficacité semble liée au volume tumoral. De meilleurs résultats que ceux précédemment décrits pourraient donc être observés sur des chiens ayant présenté une bonne réponse clinique à un premier cycle de chimiothérapie, présentant donc un volume tumoral réduit. La réalisation d'un tel essai est conditionnée par plusieurs paramètres : la disponibilité du matériel et personnel nécessaire, ainsi que l'adhésion des propriétaires et vétérinaires au protocole proposé. Évaluer l'acceptabilité de cet essai par les propriétaires, et les vétérinaires potentiellement collaborateurs de ce projet est indispensable afin d'apporter un regard objectif quant à la faisabilité de l'essai.

## **V. L'acceptabilité dans le cadre du traitement du lymphome canin**

### **V.1. La notion d'acceptabilité**

#### **V.1.1. Définition dans le domaine des technologies**

La notion d'acceptabilité fait l'objet d'études dans de nombreux domaines et sa définition peut varier en fonction du domaine dans lequel on l'étudie (Bringuier, Magali 2023).

Elle est notamment très étudiée dans le domaine de l'utilisation des technologies. Dans le cadre d'implantation et d'adoption de nouveaux produits, service ou technologie, ou plusieurs étapes se succèdent : une phase d'élaboration et de conception, puis une phase de commercialisation et donc d'utilisation du produit, du service ou de la technologie mise à disposition (Terrade, Florence, et al. 2009)

L'étude de l'acceptabilité renvoie à l'examen des conditions qui rendent ce produit ou service acceptable, avant même sa période d'utilisation réelle ou de disponibilité effective. L'acceptabilité dans ce contexte est à distinguer de l'acceptation, qui elle se définit comme l'étude de l'usage du produit après sa disponibilité et son utilisation effective (Terrade, Florence, et al. 2009), ((Bringuier, Magali 2023).

### **V.1.2. Définition dans le domaine de la santé**

L'acceptabilité sociale en santé est quant à elle beaucoup moins clairement définie, malgré la multitude de travaux traitant du sujet (Bringuier, Magali 2023).

Dans le domaine de la santé, notamment humaine -mais par extension animale-, il est clair que l'on manque de précision pour définir ce terme d'acceptabilité. Elle reste néanmoins une notion importante, le succès d'un essai clinique ou même d'un traitement dépendant directement de la capacité des patients ou des soignants à accepter ce même traitement.

Malgré l'évidence croissante de l'importance de l'acceptabilité dans la mise en place de nouvelles procédures de soins en santé, la littérature actuelle propose peu de recommandations pour définir et évaluer cette notion.

Une revue d'articles publiée en 2017, a analysé 43 articles étudiant l'acceptabilité. Le but était d'établir un cadre théorique de l'acceptabilité (« theoretical framework of acceptability »=TFA), qui permettrait de l'évaluer dans le cadre des soins de santé de manière prospective comme retrospective (Sekhon, Mandeep, Martin Cartwright, et Jill J. Francis. 2017).

Sur l'ensemble des articles étudiés aucun ne définit explicitement le terme d'acceptabilité. Cependant, la synthèse globale des articles a permis d'établir une définition : l'acceptabilité est une construction plurielle (multifactorielle/à plusieurs facettes) , qui reflète la mesure dans laquelle une personne qui donne ou reçoit un soin de santé le perçoit comme approprié, tant sur le plan cognitif et rationnel, que sur le plan émotionnel.

Sept composants de l'acceptabilité ont ainsi été identifiés : l'affect, la contrainte, l'efficacité perçue, l'éthique, la cohérence de l'intervention/du traitement, le prix, et l'efficacité réelle. (« affective attitude, burden, perceived effectiveness, ethicality, intervention coherence, opportunity costs, and self-efficacy ».)

Il est important de noter que cette acceptabilité a une dimension individuelle lorsqu'elle est émise par un individu, mais ne peut s'affranchir de la dimension collective par l'influence du cadre social et des croyances de la population à laquelle l'individu appartient (Gooding, Kate, et al. 2018).

## **V.2. L'acceptabilité dans le domaine de la santé**

### **V.2.1. Importance de l'acceptabilité en santé humaine**

Depuis plusieurs dizaines d'années, de nombreux travaux se sont intéressés à l'impact des sciences sociales sur la santé et la médecine humaine. Il apparaît que les déterminants sociaux, économiques et culturels ont autant d'influence sur l'état de santé des populations que les comportements personnels ou les soins médicaux, prouvant ainsi l'importance de la pluridisciplinarité (Kivits, Joëlle., 2019).

L'acceptabilité parfois classée comme un paramètre non contrôlable dans les différentes études cliniques, peut donc être étudiée, voire estimée. Il est important de noter qu'une définition plus uniforme et claire du concept d'acceptabilité présente plusieurs enjeux : comprendre de quoi est elle composée si plurielle, comment elle peut être liée à d'autres paramètres tels que l'engagement et l'adhésion, et enfin comment elle peut être mesurée (Sekhon, Mandeep, Martin Cartwright, et Jill J. Francis. 2017). La compréhension de ces différents enjeux pourrait permettre d'augmenter l'acceptabilité des soins par les patients et avoir un impact positif sur leur santé.

### **V.2.2. Données concernant l'acceptabilité à participer à un essai clinique**

Les taux de participation aux essais cliniques sont très variables, en fonction du type d'essai concerné. Il est difficile de dégager une tendance quand aux populations de patients acceptant le plus de participer aux essais cliniques, car ils sont menés sur des pathologies très diverses, et incluant initialement des populations inégales. Par exemple, de nombreuses études sont menées sur des protocoles de traitement du cancer du sein, les femmes sont donc très représentées au sein des

populations de participants. Il est donc difficile de dire si les hommes participent moins aux essais cliniques, ou si moins d'essais les concernent également. Il semblerait que les personnes âgées soient moins fréquemment incluses également dans ces essais (Saphner, Thomas, et al. 2021).

Il est cependant clairement établi qu'un mauvais recrutement est fréquemment rencontré lors d'essais cliniques, et qu'il s'agit d'un obstacle majeur à sa réussite.

Une étude réalisée en 2016 proposait aux patients de participer à un essai clinique randomisé. Au cours de cet essai clinique, les patients qui avaient acceptés d'être recontactés ont pu être interrogés suite à leur refus d'inclusion dans l'essai. Ainsi, un court entretien a permis de mieux comprendre la cause de leur refus de participation (Hughes-Morley, Adwoa, et al. 2016) .

Plusieurs causes de refus sont identifiées dont deux catégories distinctes de patients. Les refus que l'on qualifiera de primaires sont les gens qui ont une position prédéfinie sur le sujet et sont contre l'idée de participer à un essai clinique. On peut considérer que leur taux de recrutement peut difficilement être amélioré.

Une seconde catégorie représente les patients qui ont refusé car ils ne pensaient pas être éligibles aux soins dispensés dans l'essai, ou ne pensaient pas que cela pourrait leur être bénéfique.

Le recrutement dans cette population peut être amélioré par une information complète et claire des patients. Ces données illustrent la nécessité d'informer clairement les patients de cette option et de leur éligibilité.

Il est donc important de distinguer un refus provenant de la participation à l'essai clinique d'un refus du soin de santé en lui même. En effet, une mauvaise acceptabilité de l'essai n'est pas forcément prédictif d'une mauvaise acceptabilité de la procédure de soin par la suite en routine (Sekhon, Mandeep, Martin Cartwright, Sadie Lawes-Wickwar, et al. 2021).

Dans d'autres travaux, le refus de participation à un essai clinique lié à l'aspect novateur est également évoqué. En effet, les patients sont parfois déjà satisfaits avec le traitement conventionnel, et perçoivent l'essai clinique comme une procédure à l'efficacité incertaine. De plus, les patients refusants évoquent les contraintes associées à un essai clinique et notamment les démarches

administratives. Dans un contexte de maladie, cette option n'est souvent pas la priorité du patient. (Sekhon, Mandeep, Martin Cartwright, Sadie Lawes-Wickwar, et al. 2021).

Les motifs évoqués lors de l'acceptation sont souvent l'espoir d'une bonne efficacité du traitement proposé dans l'essai clinique, et ceci à un prix inférieur au traitement conventionnel (Nappo, Solange A., et al. 2013).

Il est décrit que cette acceptabilité peut varier dans le temps en fonction du déroulement de la procédure : par exemple une bonne évolution clinique en début de protocole peut renforcer l'acceptabilité par le patient et inversement en cas de mauvaise tolérance d'un traitement (Gooding, Kate, et al. 2018).

L'acceptabilité étant un concept social à l'échelle d'une communauté, une bonne expérience des proches ou des croyances communes favorables peuvent également accroître l'adhésion à l'essai (Gooding, Kate, et al. 2018).

### **V.2.3. Données concernant l'acceptabilité des traitements anticancéreux**

En médecine humaine, la détermination de l'acceptabilité et de l'acceptation des traitements anticancéreux est également un point majeur d'intérêt. Plusieurs travaux ont déjà été menés afin d'identifier les paramètres influençant l'acceptabilité des patients à accepter un traitement dans le cadre d'un cancer.

Un article publié en 2023, a permis de dresser un bilan des paramètres influençant l'acceptation par les patients d'un traitement anticancéreux dans le cadre de leur maladie. Cet article analyse 16 études d'acceptation de traitement anticancéreux, menées entre 2010 et 2023 à travers le monde, tout type de cancer confondu, dans le cadre de thérapie unique ou multimodale (Novirianthy, Rima, et al. 2023).

Les résultats ont permis d'identifier la durée du traitement, son coût et la qualité de vie offerte par ce traitement comme des critères majeurs d'acceptabilité. Les croyances ont été identifiées comme un paramètre influençant l'acceptabilité, qui est fortement lié à la culture et aux origines des populations interrogées.

Ces études étant menées dans plusieurs pays du monde, le coût du traitement est la grande majorité du temps à la charge du patient, ce qui se rapproche du modèle économique des soins vétérinaires en France. L'accès au matériel de soins nécessaire au traitement est également un facteur négatif d'acceptation lorsque les déplacements du patient sont à sa charge.

Globalement, les personnes plus âgées et présentant plusieurs comorbidités à la fois ont été identifiées comme une population acceptant plus facilement les traitements palliatifs et moins les traitements anticancéreux spécifiques.

Une communication claire et efficace de la part du personnel soignant semble également être un levier majeur d'acceptation des traitements. Elle permet notamment d'augmenter la confiance que le patient a pour le personnel soignant et donc assurer une meilleure observance des traitements et une meilleure coopération patient-soignant (Novirianthy, Rima, et al. 2023).

#### **V.2.4. L'évaluation de l'acceptabilité en santé**

La grande majorité des études évaluant l'acceptabilité de soins en santé se basent sur des questionnaires divers, écrits ou oraux, par exemple sous forme d'interviews, qui sont proposés aux patients. L'acceptabilité retrospective peut également être réalisée en relevant les chiffres et données d'adhésion aux soins ou essais cliniques. Mais cette méthode ne permet pas de comprendre les raisons de cette adhésion ou refus.

Il n'existe pas de questionnaire standardisé ou largement utilisé dans ce domaine de l'acceptabilité en santé actuellement.

La TFA (theoretical framework of acceptability) a été conçue en réponse aux recommandations qui affirment que la prise en compte de l'acceptabilité devait être évaluée dans le cadre de la conception et de l'implantation de service de soins. (cf 5.1.2.)

Dans la continuité cette étude ayant permis de théoriser l'acceptabilité (définir un « Theoretical Framework of Acceptability »), une étude s'est proposée de développer un questionnaire d'évaluation de l'acceptabilité se basant sur ce cadre théorique. Le but était de produire un questionnaire facilement réutilisable par la suite.

Dans cette démarche, les 7 composants précédemment identifiés doivent être évalués auprès des répondants et ce à propos du soin de santé étudié : l'affect, la contrainte, l'efficacité perçue, l'éthique, la cohérence de l'intervention/du traitement, le prix, et l'efficacité réelle.

Ce travail met en évidence l'importance de la forme utilisée afin d'obtenir une bonne évaluation : les questions doivent être simples et compréhensibles pour le répondant, afin qu'il soit facile d'y répondre. Certains paramètres s'avèrent être plus compliqués à évaluer que les autres, tels que l'éthique ou la compréhension de la cohérence de l'intervention par les répondants.

Il est aussi observé qu'une évaluation de l'acceptabilité d'un des composants ne reflète pas forcément l'acceptabilité globale d'une situation. Il est donc important après avoir évalué les contraintes, le prix, et la perception d'un soin, d'évaluer son acceptabilité dans sa globalité (Gooding, Kate, et al. 2018).

Cette méthode permet d'identifier les facteurs individuels déterminants de l'acceptabilité dans une situation donnée, mais aussi d'évaluer l'acceptabilité globale qui ne peut être réduite à une combinaison de facteurs individuels (Sekhon, Mandeep, Martin Cartwright, et Jill J. Francis. 2022).



### **V.3. Application de l'acceptabilité au traitement du lymphome canin**

#### **V.3.1. Critères d'acceptabilité identifiés lors de traitement par chimiothérapie**

Même si peu de travaux ont été dédiés à cette problématique de l'acceptabilité d'un traitement anticancéreux chez le chien, certains critères sont déjà identifiés et décrits par les auteurs comme des déterminants de l'acceptation des traitements.

Les options thérapeutiques actuellement disponibles dans le cadre du traitement du lymphome multicentrique canin sont, comme précédemment décrites dans la bibliographie, multiples : des traitements anticancéreux de polychimiothérapie, de monochimiothérapie, de molécule unique telle que la L-asparaginase, ou des traitements palliatifs tels que les corticoïdes, ...

Le propriétaire doit faire un choix éclairé quand au traitement qui sera administré ou non à son animal, grâce aux explications claires du professionnel soignant- le vétérinaire.

Ce choix dépend de plusieurs facteurs relatifs au propriétaire.

#### Cout du traitement :

Les moyens financiers peuvent vite représenter un facteur limitant, notamment pour l'accès aux traitements anticancéreux au long court telle que la chimiothérapie.

Une séance de chimiothérapie représente une somme de 200 à 300 euros en fonction des molécules utilisées, et de la structure au sein de laquelle la séance est réalisée.

### Contrainte et logistique :

La mise en place d'un protocole de chimiothérapie nécessite également des visites fréquentes et donc une contrainte logistique que tous les propriétaires ne peuvent pas se permettre d'intégrer à leur quotidien.

La présence de personnes à la santé fragile, tels que les personnes âgées ou très jeunes, les femmes enceintes, ou les personnes immunodéprimées (YOPI) dans l'environnement proche peut freiner les propriétaires à choisir des traitements telle que la chimiothérapie (Vail, David M., et al. 2020). En effet, le traitement étant cytotoxique notamment vis à vis du système immunitaire, les personnes fragiles précédemment citées (YOPI) sont plus à même de présenter des complications (surinfections par exemple) en cas d'exposition à ces molécules, ayant déjà un système immunitaire affaibli.

### Ethique et confort de vie :

Les considérations éthiques sont également importantes pour le propriétaire, qui accorde souvent une importance particulière au confort de vie de son animal (Vail, David M., et al. 2020).

Cette problématique concerne également le vétérinaire en charge du traitement de l'animal. Contrairement au budget, ou à la disponibilité de temps, qui sont des paramètres dépendants du propriétaire, le vétérinaire en tant que professionnel doit aussi se prononcer sur l'acceptabilité des effets secondaires ou des soins dispensés au patient. Cette acceptabilité peut varier entre propriétaires et professionnels. Par exemple, une étude publiée en 2023 par le JAVMA a montré que les vétérinaires ont tendance à accepter plus facilement les effets secondaires de diarrhées et vomissements que les propriétaires, qui eux, acceptent mieux la fatigue et la perte d'appétit chez leur animal lors d'un traitement par chimiothérapie. Tous montrent une acceptabilité décroissante avec l'augmentation de la sévérité des effets secondaires, prouvant ainsi l'impact du confort de l'animal sur l'acceptabilité du traitement anticancéreux (Leonardi., Abby J., et al. 2024).

Tous ces paramètres constituent souvent un frein important à pouvoir mettre en place les thérapeutiques de soin, et peuvent être déterminants dans le choix thérapeutique.

Les traitements anticancéreux spécifiques représentent donc souvent un véritable investissement de la part des propriétaires, tout autant financier que psychologique et logistique (Vail, David M., et al. 2020).

### **V.3.2. Perspectives dans le cadre de la RIT**

Les mêmes considérations que celles évoquées dans le cadre de la chimiothérapie s'appliquent au traitement par RIT : coût, contraintes géographiques et logistique, confort de vie de l'animal, engagement du propriétaire, ...

Le traitement de RIT tel qu'il a été réalisé dans le premier essai clinique de Phase I (Etienne 2019), diffère de la chimiothérapie par sa durée, plus courte qu'un protocole de chimiothérapie.

Les effets secondaires sont sensiblement les mêmes, dans des proportions similaires. Le coût d'un traitement par RIT reste à déterminer précisément mais se rapproche des budgets investis lors de chimiothérapie.

Malgré toutes les contraintes évoquées précédemment, la chimiothérapie chez le chien s'est considérablement démocratisée au cours des dernières années, nous apportant un recul quant à l'acceptabilité retrospective de ces traitements : les propriétaires sont globalement satisfaits de leur mise en place (Brønden, L. B., et al. 2003).

Les protocoles de chimiothérapie entrepris chez les chiens atteints de lymphome multicentrique apportent généralement une réponse dans la majorité des cas, et les propriétaires rapportent souvent une très bonne acceptabilité retrospective. La majorité d'entre eux ne regrette pas d'avoir entrepris ces procédures de soin, et estime que le confort de vie de leur animal était bon au cours de la chimiothérapie (Mellanby, R. J., et al. 2003), (Cunha, Simone, et al. 2017).

La bonne acceptabilité des protocoles de chimiothérapie dans le cadre du traitement du LM est encourageante quant à l'acceptabilité potentielle de la RIT, de nombreuses caractéristiques du traitement étant similaires (cout, durée, contrainte logistique, niveau d'engagement du propriétaire, objectif du traitement et efficacité espérée...)

Cependant, certains paramètres sont spécifiques à ce traitement tel que l'émission de radioactivité, et il est nécessaire d'évaluer leur acceptabilité. En effet, une méfiance ou une peur globale envers cette nature de traitement serait un élément défavorable en vue d'un prochain essai clinique.

De plus, l'efficacité de la chimiothérapie étant limitée dans le temps, le développement de nouvelles thérapies est nécessaire si nous avons la volonté d'augmenter les durées de rémission, voire d'espérer un traitement curatif. L'espoir d'une rémission plus longue pour les animaux atteints pourrait influencer sur l'acceptabilité du protocole innovant.

### **Conclusion générale :**

L'acceptabilité reste une notion dont il est difficile de fixer les frontières en santé, pour autant elle est de plus en plus étudiée dans le cadre de l'interdisciplinarité. En santé humaine, plusieurs points ont été identifiés comme des leviers majeurs d'acceptabilité d'un traitement anticancéreux ou d'un traitement novateurs par les patients. Ces points majeurs sont également identifiés dans le cadre d'un traitement anti-cancéreux chez l'animal : coût, durée, logistique, contrainte géographique, croyances et culture, considérations éthiques ... L'évaluation de cette acceptabilité est donc complexe et multifactorielle.

Une bonne communication et des explications claires jouent un rôle décisif dans l'acceptation d'une option thérapeutique comme d'une participation à un essai clinique, soulignant l'importance de soigner et d'adapter son discours face au propriétaire, et de lui expliquer les spécificités de chaque option thérapeutique.

## **Deuxième partie : étude expérimentale**

# I. Introduction

La radio immunothérapie est un traitement encore peu développé du DLBCL chez l'homme, utilisé en cas de rechute, ou en complément d'une première ligne de traitement par chimiothérapie.

Ce type de traitement est encore indisponible chez le chien, le gold standard du traitement du lymphome multicentrique restant les protocoles de chimiothérapie type CHOP.

Le premier essai clinique de phase I de RIT sur le chien a été mené entre 2017 et 2022 au sein du CHUV ONIRIS sur des patients atteints de lymphome multicentrique CD 22+. Cet essai est décrit dans la thèse du Dr Etienne. L'analyse des résultats de cet essai pilote a permis de montrer une efficacité de la RIT sur la cohorte de chiens étudiée (n=7), tout en gardant une toxicité similaire aux traitements conventionnels de chimiothérapie dispensés lors de LM.

Une plus grande cohorte serait nécessaire pour confirmer statistiquement ces résultats, et affiner la maîtrise de ce traitement : détermination d'une DMT, utilisation en première ou deuxième ligne, ...

L'efficacité de la RIT semblant liée au volume tumoral total, il pourrait être intéressant d'utiliser ce traitement en complément d'une première ligne de chimiothérapie - comme réalisé en médecine humaine - afin d'en attendre des résultats encore plus importants en terme d'efficacité.

La RIT comme la chimiothérapie sont des traitements complexes, assez lourds et en plusieurs étapes, nécessitant un investissements financier, logistique et psychologique de la part des propriétaires. L'adhésion de ces derniers au processus de soin est donc indispensable à la mise en place et la réalisation de ces traitements.

Notre étude vise à estimer l'acceptabilité par les propriétaires d'un tel traitement en phase expérimentale et à déterminer les facteurs déterminants de cette acceptabilité.

Un mauvais recrutement étant une cause commune d'échec lors d'essai clinique, cette thèse a aussi pour objectif d'évaluer l'opinion et les attentes des propriétaires sur les différents aspects du protocole, afin de pouvoir orienter la communication clinique, de manière à recruter efficacement.

## **II. Matériel et méthode**

### **II.1. Population interrogée**

#### II.1.1. Population de propriétaires :

Au total 651 propriétaires de chien ont été contactés au cours de cette étude. Ils ont tous été contactés parmi la clientèle du CHUV d'Oniris VetAgroBio Nantes. Nous avons volontairement défini deux groupes distincts de propriétaires : les propriétaires de chien en bonne santé et les propriétaires qui ont un chien atteint par le lymphome ou ont eu un chien atteint par le lymphome multicentrique par le passé. Les répondants sont séparés en deux groupes distincts afin d'évaluer si l'une ou l'autre des populations montre une acceptabilité significativement plus importante vis à vis du protocole innovant évalué. Nous avons pour but d'évaluer si le fait d'être concerné directement par la problématique du lymphome augmente l'acceptabilité du protocole ou au contraire la diminue.

#### II.1.2. Population de vétérinaires :

Une trentaine de vétérinaires ou structures vétérinaires exerçant une activité de médecine canine ont été contactés. Les vétérinaires sollicités dans le cadre de cette étude exercent tous leur activité professionnelle en région nantaise ou proche. Nous avons fixé un rayon maximal d'une heure de route autour de Nantes.

## II.2. Recrutement

Le recrutement a été effectué par l'exposition d'une feuille de communication dans les salles d'attente du CHUV d'Oniris VetAgroBio Nantes durant 2 semaines (service de reproduction et service de médecine préventive).

Le but était de cibler des propriétaires de chien en bonne santé. Ce choix a été fait car les comorbidités liées à d'autres maladies pourraient biaiser l'acceptabilité de traitements lourds (comme identifié précédemment dans la bibliographie, il s'agit d'une tendance confirmée en médecine humaine), et notamment de notre protocole innovant. Ce support contient un court texte explicatif à propos du lymphome multicentrique du chien et de l'étude en cours, ainsi qu'un QR code afin de permettre l'accès au questionnaire en ligne (Annexe 2).

Une partie des répondants a également été recrutée par une explication orale et une distribution de ce même support lors des temps d'attente dans ces mêmes services.

Enfin, le lien du questionnaire a été communiqué par e-mail (Annexe 3), les adresses provenant de la base de données SIRIUS, accompagné d'explications relatives au lymphome multicentrique et à l'étude en cours. Les propriétaires ciblés étaient ceux dont l'animal est suivi au service de médecine préventive, et ne présentant pas de pathologie chronique connue, ou aiguë en cours. Les propriétaires d'animaux atteints ou décédés de lymphome multicentrique ont été contactés de la même manière par e-mail. Dans le cadre du respect du RGPD (Règlement Général de Protection des Données), les propriétaires contactés via une adresse e-mail récupérée sur SIRIUS, sont informés dans le mail qu'en cas de refus de participation ou de non réponse lors de cette première prise de contact, ils ne seront pas recontactés. La participation à cette étude est donc basée sur le volontariat.

Les vétérinaires ont été contactés par un court e-mail explicatif afin de leur présenter le projet de thèse et leur transmettre le questionnaire. Le questionnaire a aussi été partagé sur internet, notamment via les réseaux sociaux, sur des groupes privés de vétérinaires. La participation des vétérinaires est donc basée sur le volontariat.



La durée du recrutement, incluant l'exposition des affiches et les prises de contact orales en salles d'attente, ainsi que l'envoi des e-mail a été de 1 mois environ.

## **II.3. Construction du questionnaire**

### **II.3.1. Le protocole :**

Premièrement nous avons défini en détail le protocole dont nous voulions estimer l'acceptabilité.

Il se compose d'une première phase d'induction de chimiothérapie - comme proposé classiquement lors du traitement du LM - au cours des 4 premières semaines, suivi du traitement innovant de RIT lors de la 6<sup>ème</sup> semaine. Le choix de précéder l'injection de RIT d'une phase de chimiothérapie est différent du premier essai pilote où seule une phase de RIT était réalisée. En effet, comme précédemment expliqué, l'efficacité de la RIT semblant lié à un faible volume tumoral, les chiens ayant répondu cliniquement à une première phase de chimiothérapie, et présentant ainsi un volume tumoral réduit, sont les patients sur lesquels les réponses cliniques à la RIT pourraient être les plus importantes.

Le protocole contient les actes suivants : prise de sang, imagerie nécessitant une anesthésie générale (2 fois), injection intraveineuse de chimiothérapie et RIT selon la chronologie présentée en Figure 5.

Lors des séances de chimiothérapie, une hospitalisation de 24 heures est nécessaire après chaque administration dans le but de protéger les humains et autres animaux de l'environnement proche du patient. L'émission de molécules de chimiothérapie dans l'environnement suite à l'administration du médicament se fait essentiellement via les selles, urines et salive du chien . Une attention particulière est donc porté à la gestion des déchets biologiques et à la protection des opérateurs.

De la même manière, suite à l'administration de RIT, l'animal peut excréter dans sa salive, ses urines ou selles des molécules radioactives. Dans un soucis de radioprotection, l'animal est hospitalisé en secteur radio-protégé durant la période où le radio-pharmaceutique peut encore être détecté dans les urines et les selles de l'animal soit 8 jours après l'injection de RIT. Durant cette

période, les propriétaires ne sont pas autorisés dans la zone radio-protégée, et ne peuvent donc pas visiter leur animal.

La période de 8 jours d'hospitalisation a été établie lors du travail de doctorat du Dr Etienne, suite à l'étude de la pharmacocinétique du radio-pharmaceutique in vivo. Le seuil autorisé lors du retour au domicile est basé sur le seuil fixé en médecine humaine lors de traitement de radiothérapie interne, soit un débit de dose à 1 m inférieur à 40  $\mu\text{Sv.h}^{-1}$  (Etienne 2019).

Cette période est aussi nécessaire afin de réaliser les examens cliniques et examens complémentaires nécessaires à évaluer la réponse clinique par mesures des nœuds lymphatiques et une éventuelle toxicité par la réalisation de numération formule sanguine. L'apparition d'effets secondaires est également surveillée et un traitement symptomatique peut alors être mis en place au besoin. La méthode est la même que celle détaillée dans l'étude bibliographique (Russell Deborah 2022).

La durée du protocole est de 6 semaines en tout, et nécessite au moins un rendez-vous par semaine pendant les 6 premières semaines.

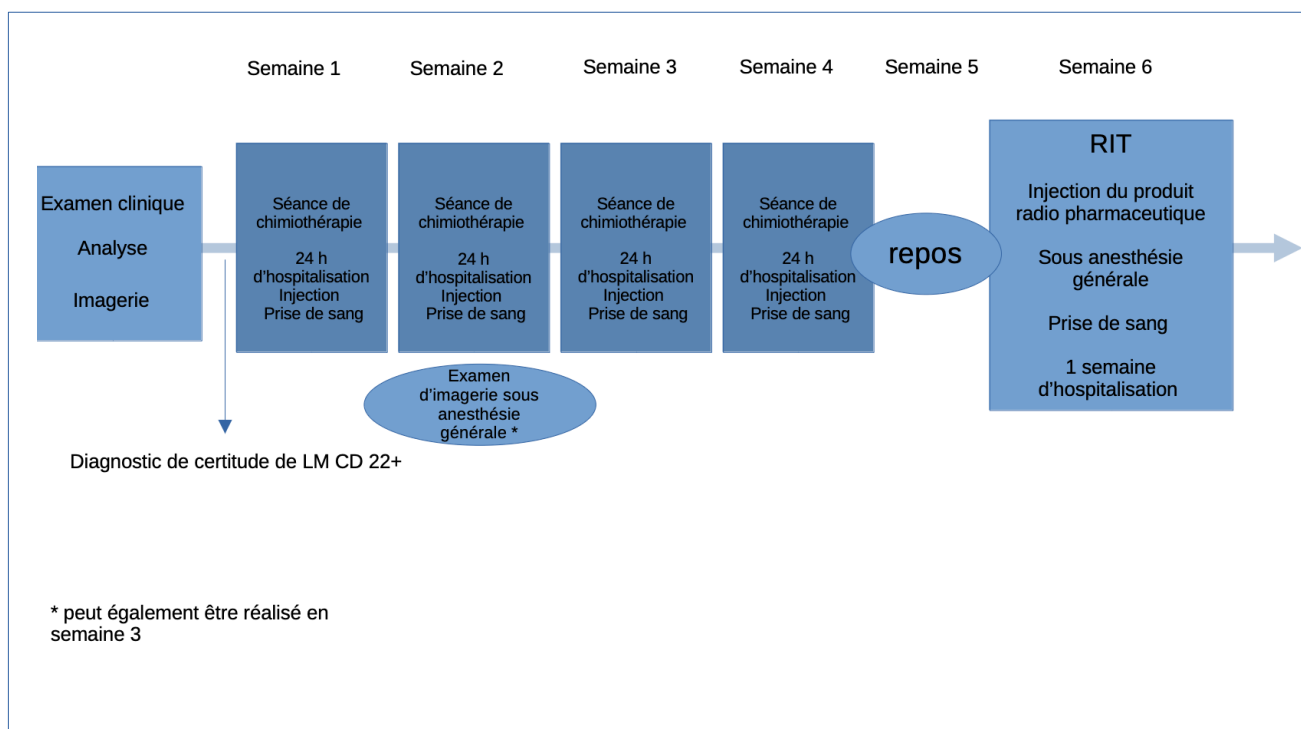


Figure 5 : Schéma générale du protocole innovant évalué lors de l'enquête d'acceptabilité

Le coût total du protocole est également estimé selon les prix actuels du CHUV à Oniris VetAgroBio Nantes.

Le coût d'une prise en charge par chimiothérapie classique du LM est également estimé à titre comparatif.

Concernant la chimiothérapie classique :

- une séance de chimiothérapie coûte environ 210 €

Lors du premier mois 4 séances sont nécessaires soit :  $210 \times 4 = 840$  €

Ensuite une séance d'entretien toutes les 3 semaines est dispensée lors de la phase de maintenance soit :  $210 \text{ €} / 3 \text{ semaines}$ , soit 270 € par mois sur 6 mois. Dans le questionnaire l'estimation du prix est donnée sur 6 mois afin d'être représentatif du déroulé le plus fréquent.

Le montant total pour 6 mois de chimiothérapie est donc de 2500 € environ.

Concernant le protocole innovant contenant une induction de chimiothérapie suivie de la radioimmunothérapie :

- les quatre premières séances se dérouleront de la même manière et coûteront donc le même prix aux clients : 840 €

Par la suite, la thérapie en elle même ne serait pas facturée car il s'agit d'un essai clinique qui reposerait sur un financement « recherche » propre.

La semaine d'hospitalisation en secteur radio protégé ainsi que les soins annexes seront en revanche sûrement facturés.

La journée d'hospitalisation en soins intensifs est d'environ 60 €, soit :  $7 \times 60 = 420$  € pour une semaine.

Le protocole nécessite 2 anesthésies générales à 50 € soit :  $50 \text{ €} \times 2 = 100$  €

L'examen d'imagerie de SPECT-CT réalisé à 2 reprises (équivalent au prix d'un scanner) :  $200 \text{ €} \times 2$  soit : 400 €

Le montant total pour le protocole innovant de 6 semaines serait donc estimé à 1760 €, sans compter la synthèse de l'anticorps froid.

Par ailleurs, le coût lié à l'élaboration de l'anticorps ciblant les cellules tumorales restant encore indéterminé, le prix total pourrait être plus élevé voir similaire à celui de la chimiothérapie. Nous avons donc choisi de présenter le même prix lors du questionnaire afin de ne pas induire de biais. De plus, l'argument financier étant très souvent un critère déterminant chez les propriétaires, un prix significativement plus faible pourrait détourner le client d'une réflexion plus approfondie autour des autres paramètres évalués.

Le consentement à payer des propriétaires est par ailleurs évalué dans une question à part, où les deux protocoles ne sont pas mis en comparaison.

### **II.3.2. Forme du questionnaire**

Le questionnaire en ligne est précédé d'un court texte explicatif sur le lymphome multicentrique (Annexe 4).

Les propriétaires répondants sont donc informés de la nature systémique et cancéreuse de cette maladie, de son caractère incurable à ce jour, et des options thérapeutiques actuellement disponibles ainsi que des espérances de survie associées : chimiothérapie anticancéreuse ou corticothérapie palliative.

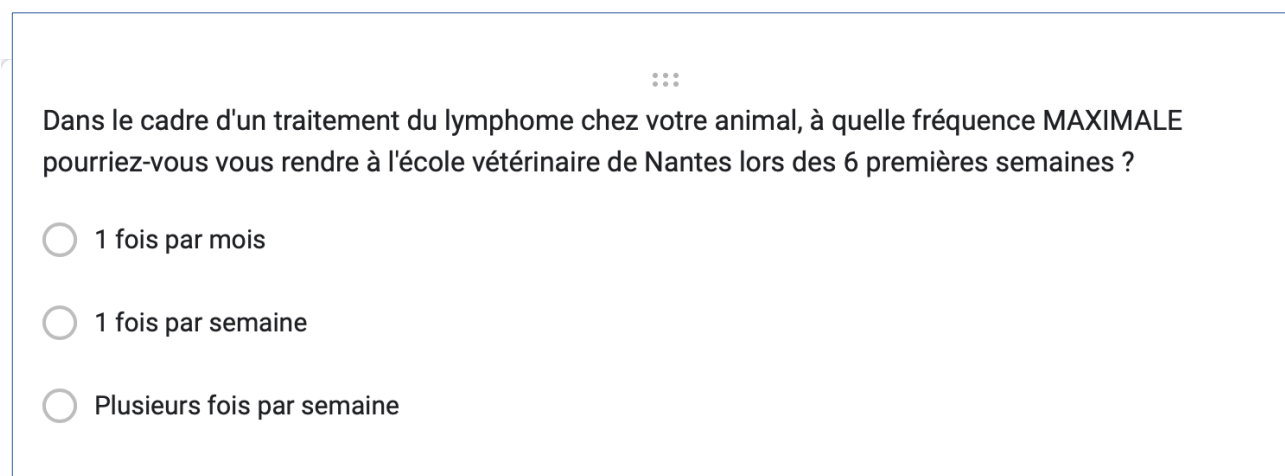
La majorité des questions sont fermées dans un souci d'interprétation des réponses. A la fin du questionnaire plusieurs questions sont ouvertes afin de comprendre au mieux les ressentis des répondants, et de recevoir les critiques constructives nécessaires à l'interprétation des réponses.

Un champs libre est notamment disponible à la fin du questionnaire, avec la phrase « Avez-vous d'autres interrogations ou remarques concernant cet essai clinique ou ce questionnaire ? » (Annexe 4).

A la fin du questionnaire, une question permet également aux propriétaires d'exprimer leur consentement ou non à être recontactés par la suite, dans le cadre de cette étude (Annexe 4). L'analyse des données après réponse au questionnaire est réalisée à partir d'un dossier anonymisé.

### **II.3.3. Evaluation de l'acceptabilité de paramètres individuels du protocole innovant de RIT**

Il est demandé aux participants de s'exprimer après présentation de chaque élément individuel du protocole : deux choix sont possibles « acceptable » ou « non acceptable ». Lors de certaines questions, il est possible pour eux de grader cette acceptabilité : par exemple en fonction de la fréquence de l'élément présenté (ex : la fréquence de visite pour un rendez vous peut être acceptable si une fois par mois mais pas acceptable si plusieurs fois par semaine pour un même répondant).



...

Dans le cadre d'un traitement du lymphome chez votre animal, à quelle fréquence MAXIMALE pourriez-vous vous rendre à l'école vétérinaire de Nantes lors des 6 premières semaines ?

- 1 fois par mois
- 1 fois par semaine
- Plusieurs fois par semaine

Figure 6 : Exemple de gradation de l'acceptabilité par une fréquence dans le questionnaire proposé lors de l'enquête d'acceptabilité

L'évaluation de l'acceptabilité des paramètres individuels concerne l'objectif du traitement, la durée du traitement, la fréquence de visite au CHUV d'Oniris VetAgroBio Nantes, le prix, la réalisation d'actes médicaux : prise de sang, injections médicamenteuse et anesthésie générale.

### **II.3.4. Evaluation de l'acceptabilité globale du protocole innovant de RIT**

Après avoir répondu quant à l'acceptabilité de chaque paramètre individuel, et donc découvert le protocole progressivement, les répondants doivent émettre un positionnement global. Il

leur est demandé de choisir entre le protocole classique de chimiothérapie dispensé classiquement lors du traitement de LM et le protocole innovant de RIT. Un tableau récapitulatif des caractéristiques de chaque protocole est affiché (Annexe 4).

	<b>Choix 1 : chimiothérapie classique</b>	<b>Choix 2 : traitement innovant à l'essai</b>
type de traitement	chimiothérapie	chimiothérapie suivie du traitement innovant de radioimmunothérapie
durée	au moins 6 mois (voire jusqu'à la fin de vie de l'animal)	6 semaines
efficacité	médiane de survie de 12 mois	médiane de survie espérée de 20 mois
fréquences des séances	1 fois par semaine pendant 4 semaines puis 1 fois toutes les 3 semaines pendant au moins 6 mois	1 fois par semaine pendant 5 semaines
anesthésie générale	non	oui (2 fois)
coût	2500 €	2500 €

Tableau 5 : Récapitulatif des caractéristiques du traitement de chimiothérapie conventionnelle classiquement proposé lors de lymphome multicentrique et du traitement innovant proposé dans le questionnaire d'enquête d'acceptabilité

### **II.3.5. Evaluation des points d'intérêt pour les propriétaires**

Une évaluation émotionnelle et cognitive est aussi réalisée. Les répondants doivent se positionner sur leur niveau de confiance : ils peuvent choisir entre « rassurant » ou « pas rassurant » lors de la mention d'un élément relatif au protocole, ou mentionner le niveau d'importance qu'ils y accordent. C'est le cas pour les considérations éthiques, ou leur avis sur la nature du traitement et les risques associés.

Nous avons volontairement fait le choix de ne pas aborder la question des effets secondaires dans notre questionnaire. En effet, les effets secondaires attendus lors du traitement innovant sont

les mêmes que ceux observés lors de chimiothérapie : il s'agit de troubles digestifs généralement légers à modérés, répondant dans la très grande majorité des cas à un traitement symptomatique.

Pour les propriétaires désireux de mettre en place un traitement anticancéreux spécifique, la question des effets secondaires ne sera donc pas un critère de choix entre la chimiothérapie ou le traitement innovant.

La majorité des propriétaires déclarent par ailleurs rétrospectivement, après la mise en place de chimiothérapie lors de traitement de LM, observer un bon confort de vie chez leur animal.

Concernant les effets myélosuppressifs, ils sont contrôlés fréquemment et avant chaque injection de médicaments anticancéreux donc devraient être repérés avant d'avoir un impact trop important sur le confort de l'animal.

La question des effets secondaires et du confort de vie de l'animal est centrale, mais doit être évaluée avant et au fur et à mesure du protocole. Ces effets secondaires et leur gravité étant très individu-dépendants, tous les animaux ne seront pas forcément impactés de la même manière au cours du traitement et il est donc dommage de faire un choix thérapeutique sur cette base.

## **II.4. Statistiques**

L'échantillonnage de la population cible composée de propriétaires de chiens en bonne santé ou atteints ou décédés de lymphome multicentrique a été réalisé de manière non probabiliste, par la méthode des volontaires. L'échantillonnage des vétérinaires a été réalisé de la même manière.

Les méthodes statistiques utilisées sont majoritairement des statistiques descriptives. Des tests de khi 2 et des tests de Fisher exact ont permis de déterminer les dépendances ou indépendances entre les différents paramètres évalués dans cette étude. Le seuil de significativité retenu était  $\alpha=0,05$  pour les test de Khi2 et une  $p\text{-value}<0,05$  pour les tests de Fisher.

### III. Résultats :

#### III.1. Acceptabilité chez les propriétaires de chiens

Sur les 651 propriétaires démarchés, 74 ont répondu à notre questionnaire, soit un taux de participation de 11 % environ. Les propriétaires de chien en bonne santé représentent la majorité des répondants (n=68).

La majorité des chiens sont des chiens jeunes, plus de la moitié ont entre 0 et 5 ans (n=36), 16 chiens ont entre 5 et 10 ans et 16 ont plus de 10 ans.

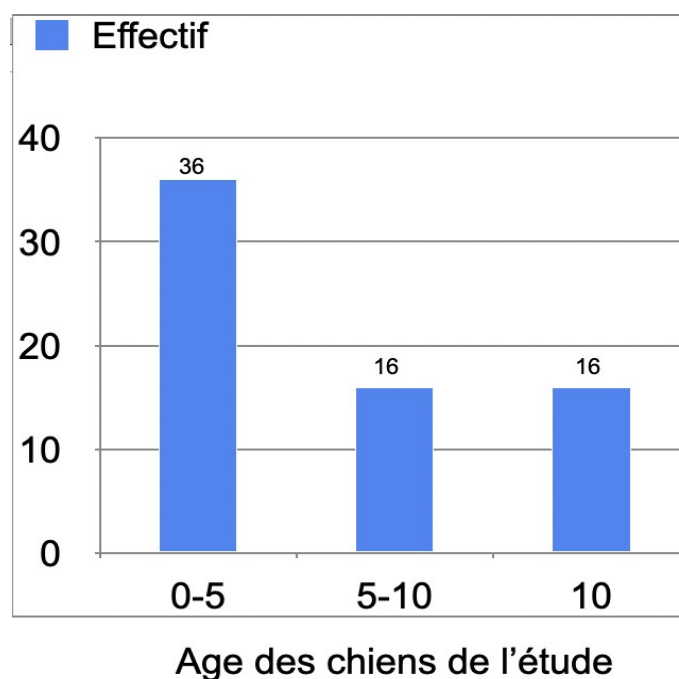


Figure 7 : Ages des chiens des propriétaires répondant à l'enquête d'acceptabilité

Cinq propriétaires interrogés ont perdu un chien d'un lymphome multicentrique et 1 propriétaire a un chien en cours de traitement du lymphome par chimiothérapie (protocole COPLA dispensé au sein du CHUV d'Oniris VetAgroBio Nantes).



### III.1.1. Résultats concernant l'initiation d'un traitement du lymphome multicentrique

Concernant la volonté de mettre en place un traitement, 94 % des propriétaires disent vouloir initier un traitement si leur chien (n=70) était diagnostiqué de lymphome multicentrique, tout en sachant que cette maladie est incurable.

Seulement 6 % (n=4) disent ne pas vouloir initier un traitement suite à l'annonce de ce diagnostic.

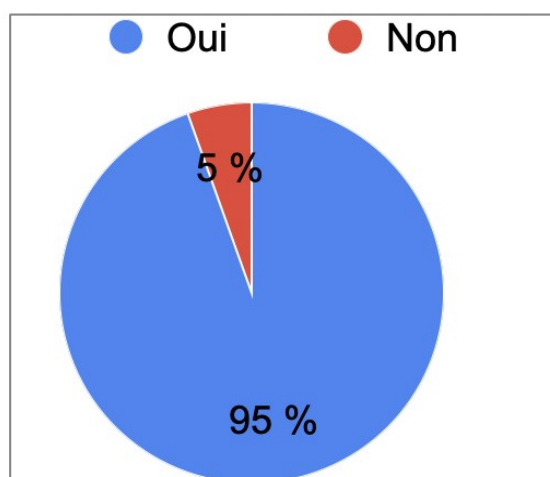


Figure 8 : Volonté de mise en place d'un traitement par les propriétaires à l'annonce du diagnostic de LM

Les propriétaires de chien étaient ensuite interrogés quant au type de traitement qu'ils souhaiteraient que leur chien reçoive. Le type de traitement était défini par leur attente vis à vis d'un traitement dans le cadre d'un cancer incurable : un traitement qui permet d'allonger l'espérance de vie (anticancéreux) ou alors un traitement qui n'allonge pas l'espérance de vie (palliatif).

Seuls les répondants ayant précédemment souhaité un traitement peuvent répondre à cette question.

Soixante-dix pourcents des propriétaires de chiens en bonne santé (n=45) souhaitant un traitement si leur chien était atteint de LM déclarent préférer un traitement anticancéreux spécifique qui allonge l'espérance de vie bien que celui-ci ne soit pas curatif. Trente pourcents d'entre eux (n=19) préfèrent le traitement palliatif qui n'allonge pas l'espérance de vie.

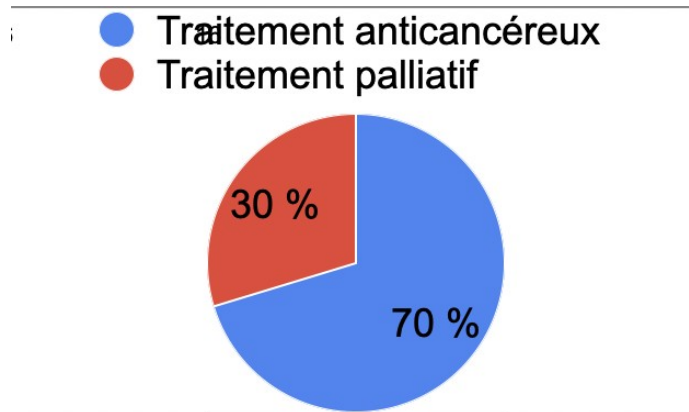


Figure 9 : Nature du traitement souhaité par les propriétaires de chiens sains interrogés à l'annonce du diagnostic de LM

Concernant les propriétaires concernés par la problématique du LM (animal atteint ou décédé du LM), 6 d'entre eux (100%) souhaitent la mise en place d'un traitement si leur chien était diagnostiqué de LM. Concernant le type de traitement choisi, 5 (83 %) d'entre eux choisissent un traitement anticancéreux permettant une augmentation de l'espérance de vie, alors que 1 seul (17%) choisit un traitement palliatif qui n'augmente pas l'espérance de vie.

En étudiant la population totale de propriétaires interrogés dans cette étude, comprenant les propriétaires concernés par la problématique du lymphome et les propriétaires de chiens sains, c'est 68 % des répondants (n=50) qui se positionnent en faveur d'un traitement anticancéreux sur leur animal à l'issue du diagnostic de LM. Les 32 % (n=24) restants déclarent préférer un traitement palliatif.

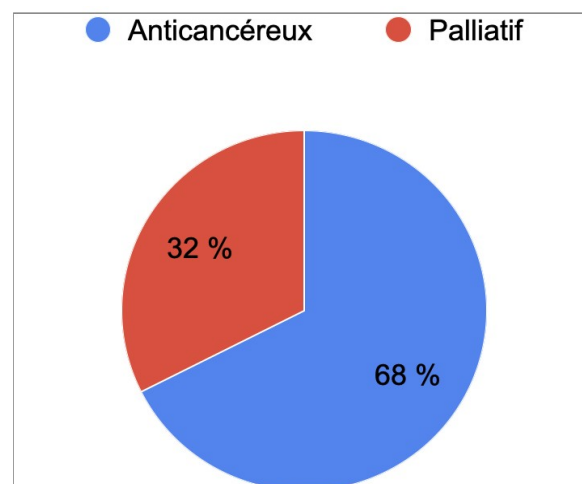


Figure 10 : Nature du traitement souhaité par les propriétaires de chiens sains, atteints de lymphome ou décédés de lymphome interrogés à l'annonce du diagnostic de LM

Ces résultats montrent une tendance chez les propriétaires à se diriger vers une intervention médicale dans ce contexte, par la mise en place d'un traitement. Dans la majorité des cas, ils préfèrent un traitement spécifique anticancéreux.

La majorité des chiens sont jeunes et la majorité des propriétaires choisissent la mise en place d'un traitement anticancéreux, cependant aucun lien statistique n'a été mis en évidence entre l'âge de l'animal et la décision de mettre en place un traitement, ou le type de traitement choisi.

### **III.1.2. Résultats concernant l'acceptabilité de paramètres individuels du protocole innovant de RIT**

Les propriétaires ayant répondu vouloir un traitement anticancéreux qui allonge l'espérance de vie sont les seuls à être interrogés par la suite à propos de notre protocole (n=50). En effet les attentes des répondants voulant un traitement palliatif ou pas de traitement du tout ne correspondent pas à l'objectif du traitement innovant de RIT.

Les répondants ont dans un premier temps été questionnés sur leur acceptabilité de paramètres individuels, constitutifs du protocole complet.

#### **III.1.2.1. Résultats concernant l'acceptabilité de la nature des actes réalisés**

##### Prises de sang et injections

Pour 98 % des répondants, la réalisation de prises de sang et d'injections médicamenteuses est jugée acceptable dans le cadre d'un traitement anticancéreux, si leur animal était atteint de LM.

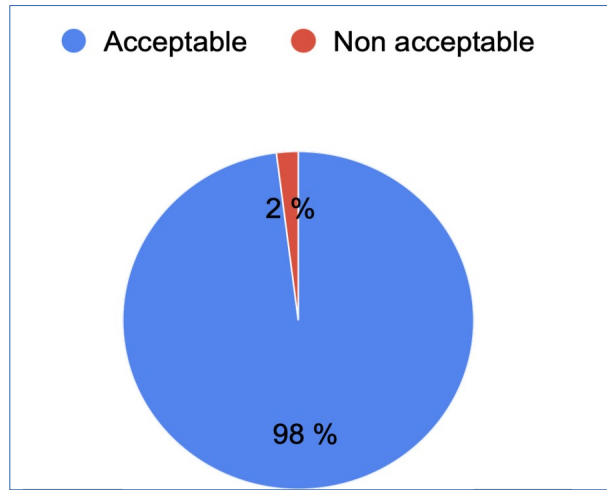


Figure 11 : Acceptabilité des injections et prises de sang par les propriétaires interrogés lors de l'enquête dans le cadre d'un traitement anticancéreux du LM

Réalisation d'une anesthésie générale :

Quatre-vingts-quatre pourcents des répondants (n=42) ont déclaré que la réalisation d'une anesthésie générale serait acceptable dans le cadre d'un traitement anticancéreux du LM si leur chien était atteint.

Pour 16 % des répondants (n=8), la réalisation de cet acte semble inacceptable.

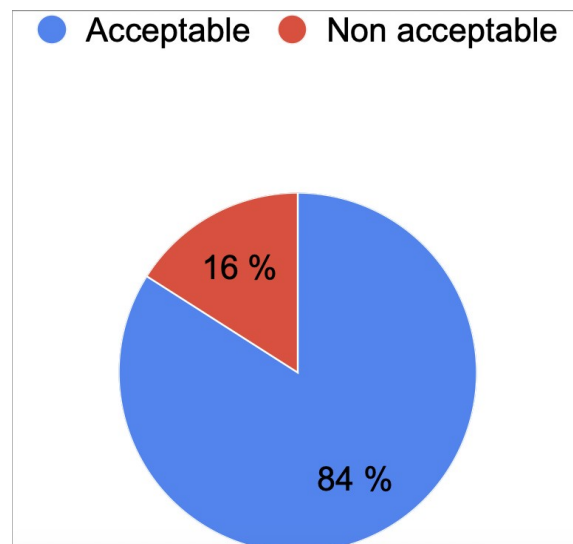


Figure 12 : Acceptabilité d'une anesthésie générale par les propriétaires interrogés lors de l'enquête dans le cadre d'un traitement anticancéreux du LM

### III.1.2.2. Résultats concernant l'acceptabilité des contraintes logistiques

Concernant la fréquence de visite pour un rendez-vous au cours des 6 premières semaines, 36 % (n=18) des propriétaires déclarent pouvoir se rendre disponible pour un rendez vous à ONIRIS dans le cadre d'un protocole de soin anti-cancéreux plusieurs fois par semaine. 48 % (n=24) le peuvent une seule fois par semaine et seulement 16 % (n=8) des répondants ne peuvent pas se rendre disponible plus fréquemment que 1 fois par mois.

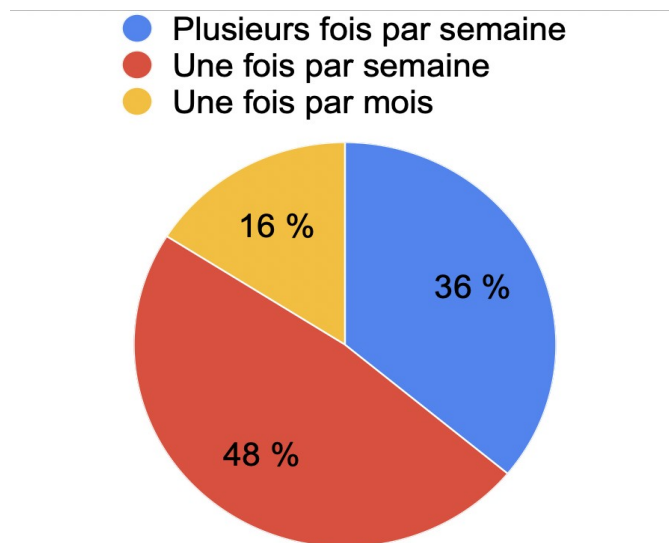


Figure 13 : Fréquence de visite pour un rendez-vous au CHUV d'Oniris acceptable par les propriétaires interrogés lors de l'enquête dans le cadre d'un traitement anticancéreux du LM

Concernant la durée d'un traitement anticancéreux, 62 % (n=31) des répondants trouvent acceptable un traitement à vie si leur chien était atteint de LM. 18 % (n=9) déclarent trouver acceptable une durée maximale de 1 an, 18 % (n=9) 6 mois et enfin seulement 2 %, soit 1 répondant déclare ne pas accepter plus de 3 mois de traitement.

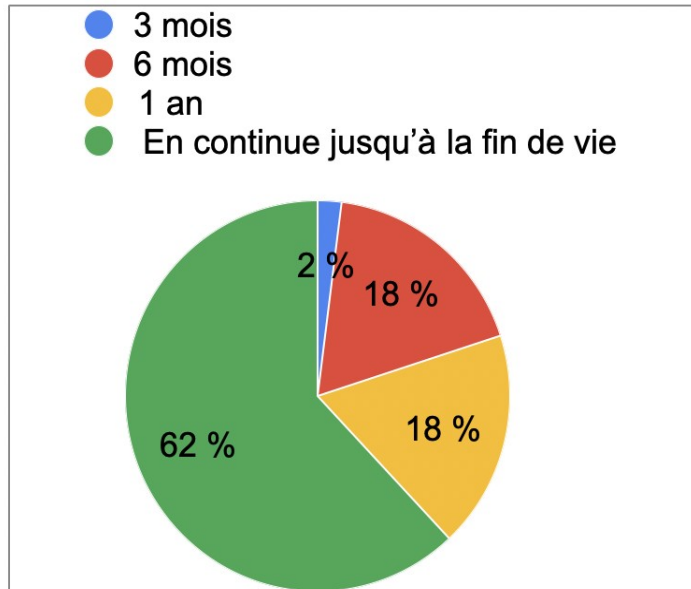


Figure 14 : Durée de traitement acceptable par les propriétaires interrogés lors de l'enquête dans le cadre d'un traitement anticancéreux du LM

Ces résultats permettent de mettre en évidence une disponibilité plutôt encourageante chez les propriétaires, qui pour plus de la moitié d'entre eux sont prêts à se rendre disponibles toutes les semaines, et à accepter un traitement à vie.

Finalement lorsqu'on demande aux propriétaires de se prononcer sur l'acceptation de la durée de protocole initiale de RIT de 6 semaines : pour 98 % des propriétaires (n=49) cette durée est acceptable, seulement 2 % (n=1) a déclaré ne pas accepter cette durée de traitement.

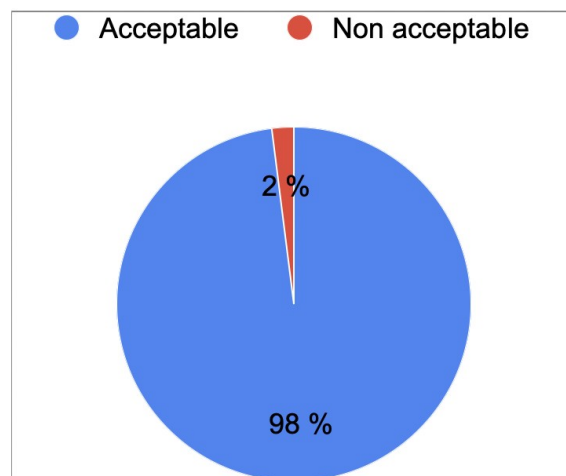


Figure 15 : Acceptabilité par les propriétaires interrogés de la durée du protocole innovant de RIT

### III.1.2. 3. Résultats concernant l'évaluation des points d'intérêt des propriétaires

#### Validation du protocole par un comité d'éthique

Soixante pourcents (n=30) des répondants indiquent que la validation du protocole par un comité d'éthique est à leur yeux rassurante, tandis que 34% (n=17) la qualifient d'indispensable.

Seulement 6 % (n=3) des répondants n'y accordent que peu d'importance, et aucun n'a trouvé cette information sans aucune importance.

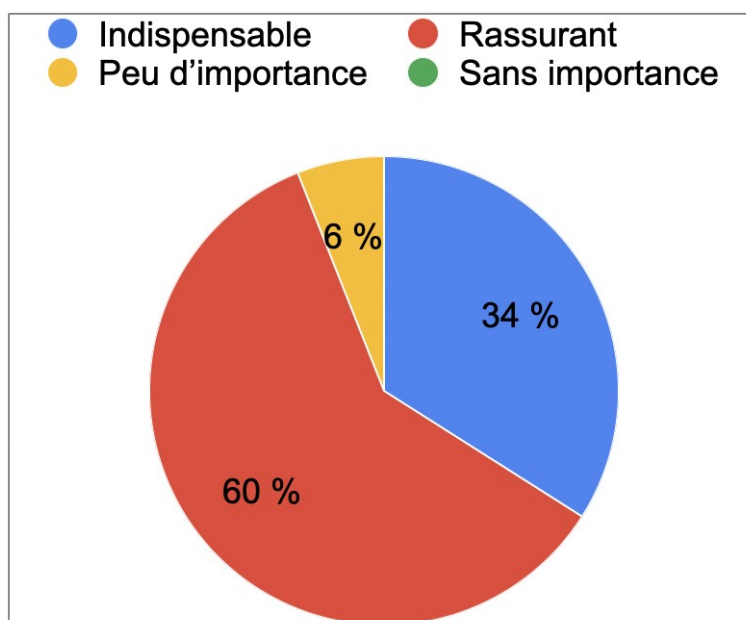


Figure 16 : Importance accordée par les propriétaires à la validation du protocole innovant de RIT par un comité d'éthique

Ce résultat permet de confirmer l'intérêt des propriétaires pour l'aspect éthique, et de valider la démarche effectuée pour ce protocole sur ce sujet.

## Nature du traitement administré

Le traitement de RIT consiste en l'injection intraveineuse d'un radio-pharmaceutique au chien, libérant de la radioactivité.

Pour 70 % des propriétaires interrogés (n=35), la nature du traitement semble intéressante mais ils souhaitent des informations complémentaires quant aux risques liés. Pour 24 % (n=12), cette biotechnologie semble prometteuse et innovante.

Enfin 6 % (n=3) des répondants déclarent tout de même être inquiets face à la libération de radioactivité, pouvant aller jusqu'à hésiter à accepter le traitement.

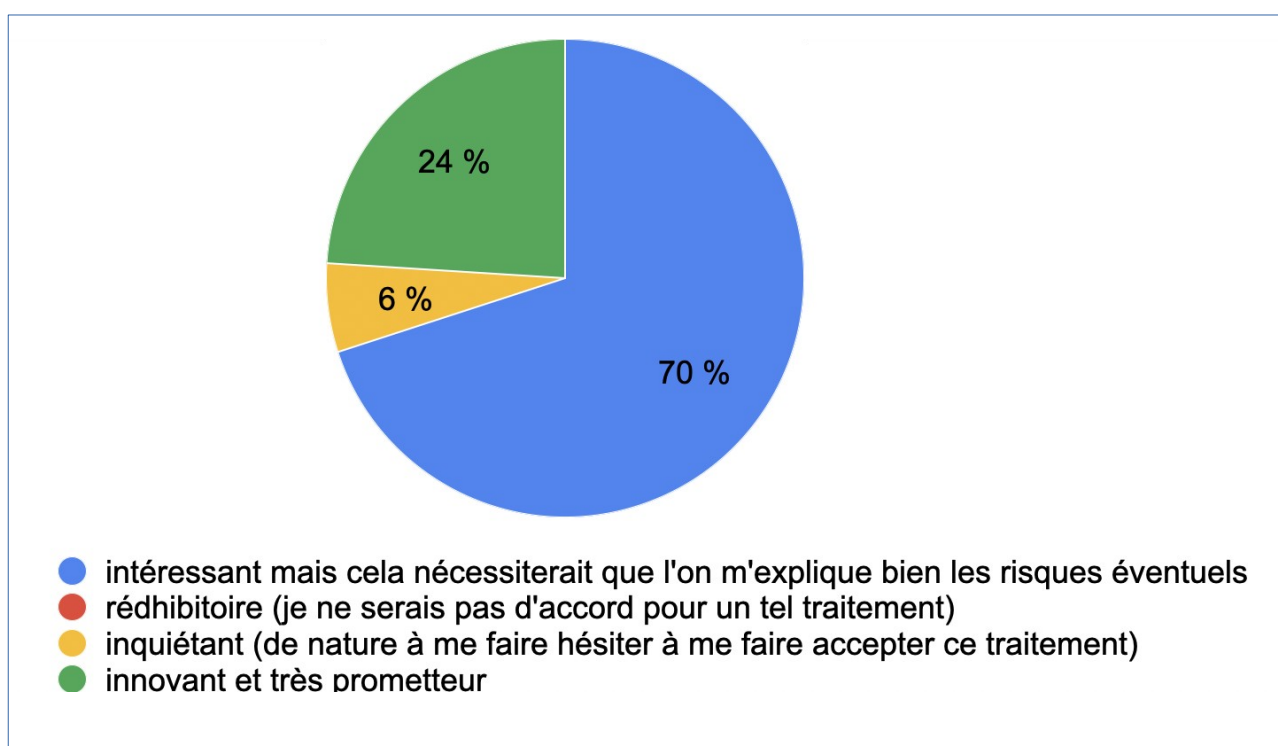


Figure 17 : Opinion des propriétaires interrogés vis à vis de la biotechnologie utilisée lors de RIT

Ces résultats montrent qu'aucune méfiance ou rejet global n'est observé parmi les répondants, qui ont une opinion plutôt positive à l'égard de la nature du traitement. Les répondants manifestent cependant clairement une nécessité d'informations complémentaires.



Parmi les 3 répondants « inquiets », seulement 1 se dit rassuré face à une courte explication de la maîtrise du risque sur les informations délivrées, la durée de la radioactivité libérée, la gestion des déchets biologiques radioactifs et la manipulation au sein de locaux radio-protégés.

L'émission de radioactivité lors de ce traitement est un élément maîtrisé car la radioactivité est apportée jusqu'aux cellules tumorales par un médicament vecteur et dure peu de temps : elle est détectable dans les selles et les urines du chien pendant 8 jours. De ce fait l'animal traité doit rester 8 jours hospitalisé sans que vous ne puissiez l'approcher. Seuls des professionnels utilisant un matériel de protection spécifique peuvent l'approcher durant cette semaine.

Pour vous cette maîtrise du risque radioactif :

- est un élément rassurant
- ne me rassure pas suffisamment

Figure 18 : Explications relatives à la maîtrise du risque radioactif présentées dans le questionnaire

Parmi les propriétaires ayant trouvé la nature du traitement intéressante ou innovante et prometteuse, 83 % (n=39) sont rassurés par ce cours texte explicatif. 17 % (n=8) ne se considèrent pas suffisamment rassurés à l'issue de cette explication.

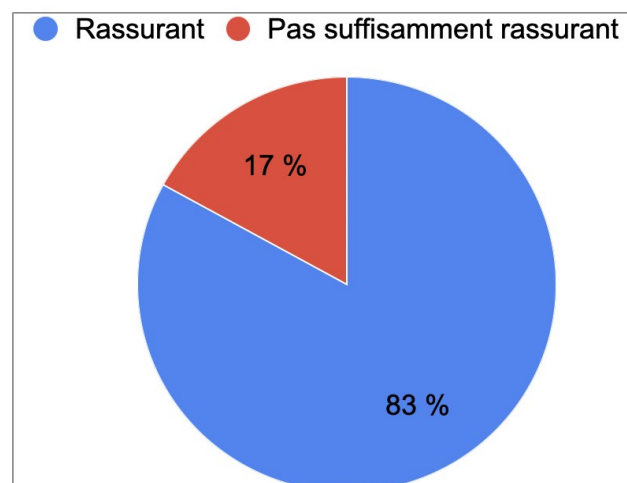


Figure 19 : Niveau d'inquiétude des propriétaires interrogés vis à vis de la maîtrise des risques associé à l'usage du radio-pharmaceutique

Les 17 % de répondants qui ne sont pas assez rassurés par une courte explication, alors qu'ils avaient préalablement émis une opinion positive à l'égard du traitement, ne sont pas négligeables. Cela met en évidence l'intérêt de délivrer une information complète sur ce point (idée de support papier mais surtout de temps disponible en plus lors des consultations).

Une reformulation plus rassurante pour les propriétaires pourrait être d'expliquer l'ordre de grandeur des émissions potentielles au retour au domicile (en plus des mesures prises en hospitalisation). Après une semaine d'hospitalisation, le jour où le chien rentre au domicile, il émet un débit de dose à 1 m inférieur à 40  $\mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ . A titre comparatif, cette émission est sensiblement équivalente à celle que l'on reçoit si on prend l'avion pendant une même durée, ce qui est considéré en pratique comme négligeable pour le grand public (« Compagnies aériennes : fini le calcul des doses | IRSN »). La dose maximale potentiellement émise par le chien est donc très faible et décroît très rapidement.

Finalement, ces résultats montrent qu'aucune méfiance ou rejet global n'est observé parmi les répondants, qui ont une opinion plutôt positive à l'égard de la nature du traitement. Les actes réalisés semblent globalement acceptés, même si l'anesthésie générale semble être un frein pour plus de répondants que les injections et prises de sang. Les répondants manifestent cependant clairement une nécessité d'information complémentaire complète, notamment concernant la maîtrise des risques liés au traitement.

#### La semaine d'hospitalisation complète sans voir l'animal

Trente-cinq pourcent des propriétaires déclarent que ne pas pouvoir voir leur animal pendant une semaine entière alors qu'il est en hospitalisation n'est pas acceptable. Pour 65 %, cela reste envisageable.

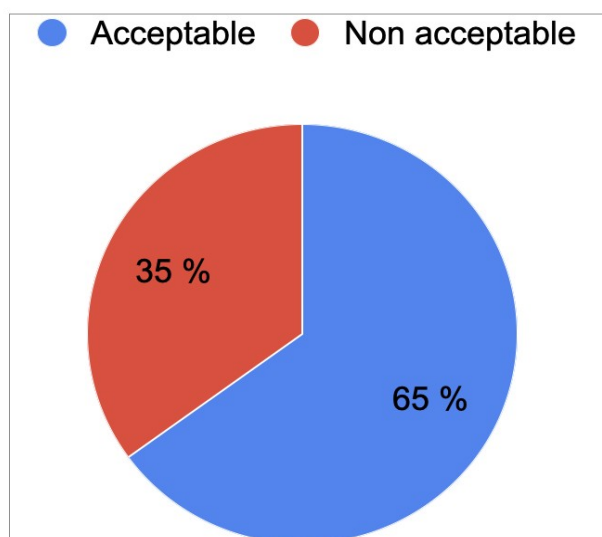


Figure 20 : Acceptabilité par les propriétaires interrogés d'une semaine d'hospitalisation sans pouvoir voir leur animal dans le cadre du traitement innovant de RIT

La liberté d'option thérapeutique après le traitement innovant de RIT

La reprise des traitements classiques de chimiothérapie est possible en cas d'échec du traitement de RIT, 80 % des répondants considèrent cette information comme rassurante. Les 20 % restants qualifieraient cette information comme peu importante à leur yeux.

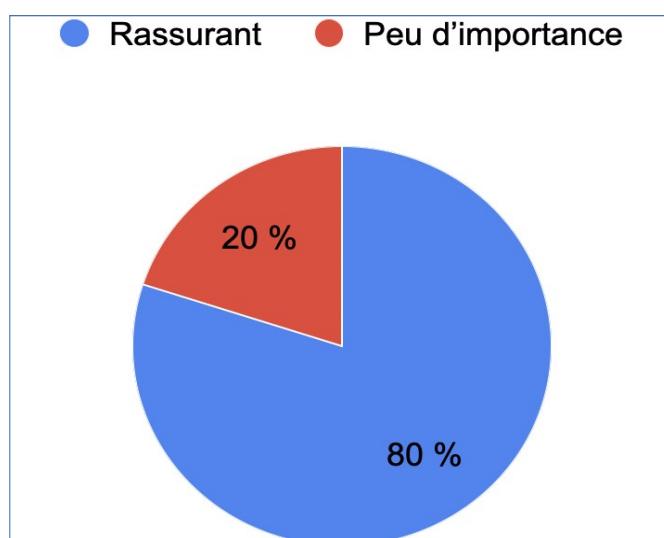


Figure 21 : Niveau d'intérêt des propriétaires interrogés quand à l'option thérapeutique de chimiothérapie ultérieure au traitement innovant de RIT

### III.1.2. 4. Résultats concernant l'acceptabilité financière

Le prix communiqué dans ce questionnaire du protocole innovant de RIT est de 2500€, bien qu'il soit possible que le prix réel soit légèrement inférieur (cf partie construction de questionnaire estimation des prix).

Pour 56 % des répondants, ce prix est trop onéreux. 44 % déclarent pouvoir dépenser cette somme dans le cadre d'un traitement anticancéreux, si leur chien était diagnostiqué de LM.

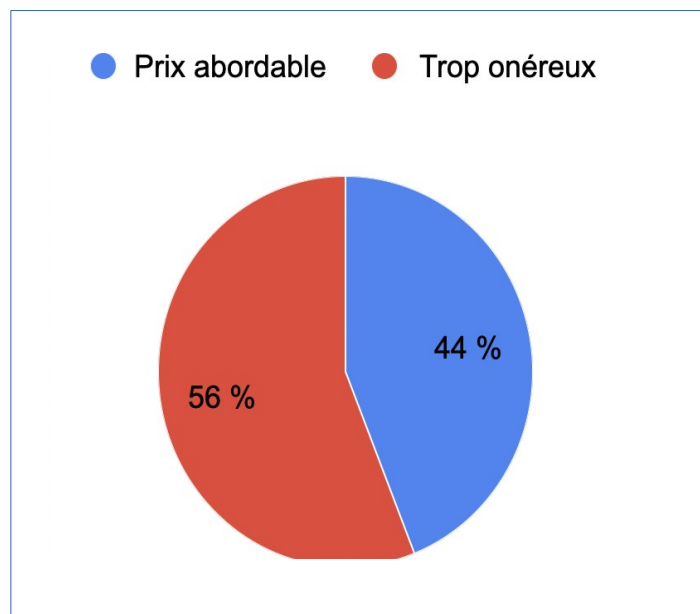


Figure 22 : Consentement des propriétaires interrogés à payer la somme relative au traitement innovant de RIT

Le budget que les répondants seraient prêts à investir dans ce traitement, s'il s'avérait effectivement être plus efficace que la chimiothérapie conventionnelle est évalué par tranche.

Trente-deux pourcents (n=16) des répondants déclarent pouvoir investir une somme de 500 à 1000€. Pour 34 % (n=17), cette somme est de 1000 à 2000€. 22 % (n=11) investiraient entre 2000 et 3000€ et seulement 12 % (n=6) affirment pouvoir investir plus de 3000€ dans ce protocole.

La majorité des répondants sont prêts à investir 2000 € ou moins.

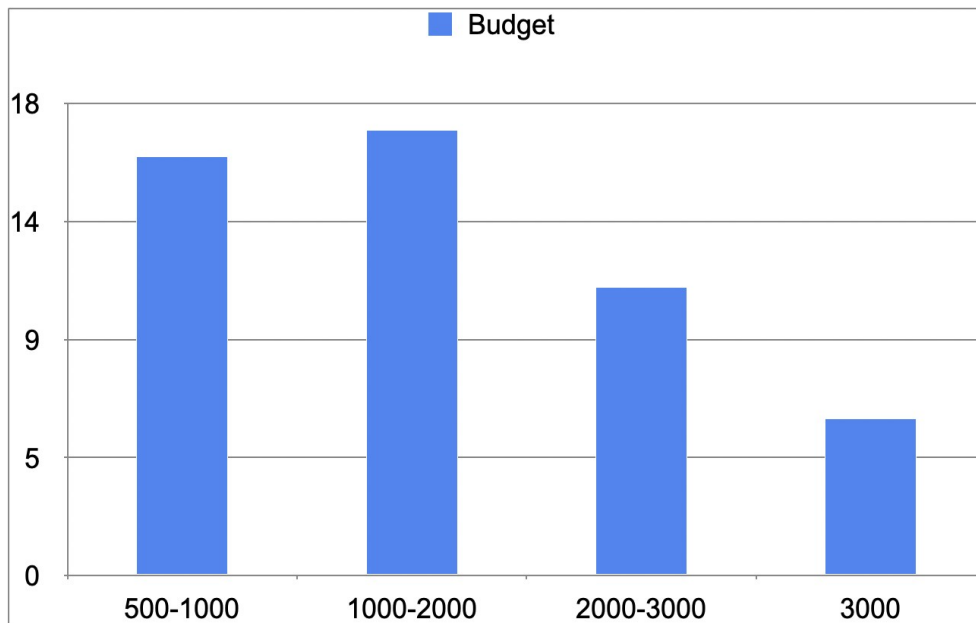


Figure 23 : Sommes relatives au traitement innovant de RIT déclarées par les propriétaires interrogés comme acceptables

Finalement, tous les points ciblés lors de notre questionnaire sont des points d'intérêts pour les propriétaires. La majorité accordent de l'importance à l'aspect éthique, à la compréhension de la nature du traitement ainsi que les risques associés. La mention de ces points dans la communication clinique est donc importante lors du discours de recrutement.

La semaine d'hospitalisation sans voir l'animal et l'aspect financier sont les contraintes identifiées pour le plus de propriétaires. Cependant un budget légèrement inférieur à celui évalué et se rapprochant de 2000€ pourrait permettre une plus grande acceptabilité du traitement.

### III.1.3. Résultats concernant l'acceptabilité globale

Après avoir interrogé les propriétaires à propos des critères individuels, les répondants font un choix global entre chimiothérapie conventionnelle et traitement innovant de RIT (questionnaire en annexe).

Quatre-vingts-dix pourcents (n=45) des répondants choisissent plutôt le traitement innovant par rapport à la chimiothérapie, tandis ce que 10 % (n=5) préfèrent la chimiothérapie.

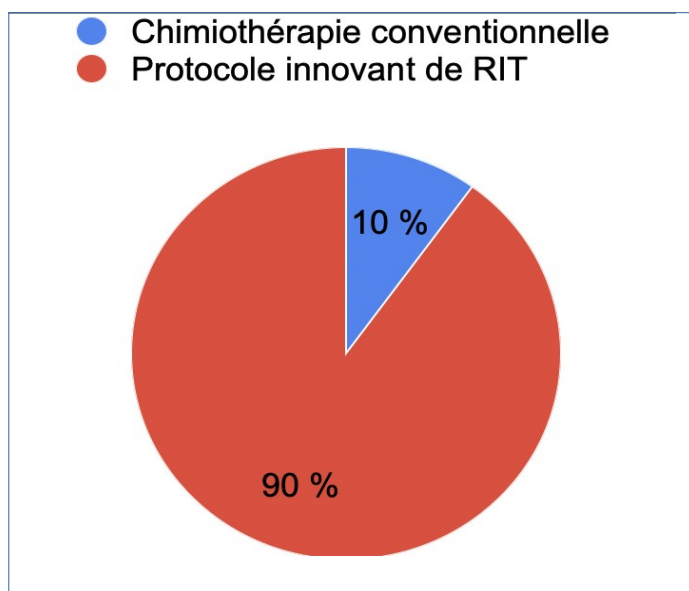


Figure 24 : Choix final des propriétaires interrogés lors de l'enquête d'acceptabilité

Parmi les causes de leur refus du traitement innovant de RIT, les répondants mentionnent le plus fréquemment l'anesthésie générale (3 fois), l'hospitalisation de 1 semaine (2 fois), et l'appréhension de la souffrance de l'animal (2 fois). Pour un répondant le gain d'espérance de vie n'est pas suffisant pour tenter le traitement. Enfin, un répondant mentionne que l'efficacité encore incertaine au vu du faible nombre d'animaux lors de l'essai clinique de phase 1 lui a fait refuser le traitement (1 fois).

Les tests statistiques n'ont pas permis de mettre en évidence un lien entre l'âge de l'animal et le choix thérapeutique final. De la même manière, aucun lien statistique n'est établi entre une mauvaise acceptabilité de la semaine d'hospitalisation et un refus du protocole innovant, bien que beaucoup de répondants aient exprimé une mauvaise acceptabilité de ce paramètre (p-value= 0.57)

Peu de propriétaires ayant répondu au questionnaire sont concernés par la problématique du lymphome (n=6), en revanche aucun lien statistique n'est mis en évidence entre le choix thérapeutique final et le fait d'avoir été concerné personnellement par la problématique du lymphome par le passé (p-value=1).

En revanche, un lien statistique est établi entre le refus de l'anesthésie générale et le choix final. Si l'anesthésie est globalement acceptée par les propriétaires, il semblerait que cet argument pèse sur la décision lorsqu'elle n'est pas acceptée, dirigeant les propriétaires vers l'option de chimiothérapie (p-value=0.02417).

Dans la section des commentaires libres, 19 propriétaires ont souhaité s'exprimer (Annexe 5).

Plusieurs évoquent une difficulté de réponse due à la forme du questionnaire : il est bref et ne permet pas d'aborder tous les aspects d'un tel traitement, de plus il s'agit d'une mise en situation hypothétique et certains répondants peinent à s'y projeter. Certains évoquent également leur interrogations concernant le confort de vie que ce traitement pourrait apporter à leur animal ou les douleurs potentielles associées.

Plusieurs propriétaires expriment des remerciements et de la reconnaissance envers un travail visant à faire avancer la recherche.

### **III.1.4. Discussion concernant l'acceptabilité par les propriétaires**

Les résultats obtenus sont en faveur d'une acceptabilité plutôt bonne du protocole innovant de RIT.

Globalement les propriétaires ne semblent pas avoir de mal à adhérer au traitement innovant de RIT, lorsqu'il est comparé au traitement conventionnel de chimiothérapie. Cette acceptabilité globale est plus importante en terme d'effectif que l'acceptabilité de paramètres individuels tels que la semaine d'hospitalisation sans voir l'animal par exemple. Cela permet de confirmer l'importance d'évaluer la situation globale, dans une situation complexe ou de nombreux paramètres interviennent.

L'anesthésie générale est un acte du protocole globalement accepté, mais qui semble freiner certains propriétaires. Nous pouvons imaginer que l'acceptabilité de ce paramètre peut être

améliorée. Notamment une discussion avec les propriétaires à propos des risques anesthésiques et de la maîtrise de ceux ci lors de la procédure, pourrait s'avérer nécessaire. En effet, il s'agit d'une procédure qui peut effrayer les propriétaires, qui la connaissent mal ou pas du tout.

Plusieurs propriétaires s'opposent à une hospitalisation d'une semaine sans avoir l'occasion de voir leur animal, qui plus est dans un contexte où le pronostic vital de l'animal est engagé. L'enfermement en secteur radio protégé étant nécessaire pour des raisons de sécurité, il est nécessaire et ne peut être raccourci. Il semble donc compliqué d'augmenter l'acceptabilité de ce paramètre.

Au cours du protocole, l'animal va être hospitalisé plusieurs fois sur une durée de 24 heures afin de réaliser les administrations de chimiothérapie. Nous pouvons espérer qu'un bon déroulement répété de ces procédures, pourrait encourager les propriétaires à changer d'avis à propos d'une hospitalisation un peu plus allongée. De plus, une confiance avec l'équipe soignante et avec le personnel peut s'établir et augmenter l'acceptabilité, ce qui n'est pas du tout le cas des répondants au questionnaire. Il pourrait donc être intéressant de proposer ce protocole innovant au moment du diagnostic, puis si il est refusé et que la première phase de chimiothérapie est mise en place, le proposer après 2 ou 3 hospitalisations.

## **III.2. Acceptabilité parmi les vétérinaires praticiens**

Sur la trentaine de vétérinaires ou structures vétérinaires contactés, 10 vétérinaires praticiens ont répondu à notre questionnaire.

### **III.2.1. Résultats concernant l'initiation d'un traitement du lymphome multicentrique**

Sur les 10 vétérinaires ayant répondu au questionnaire, seulement 6 accepteraient un traitement anticancéreux si leur chien était atteint de LM et 4 s'orienteraient plutôt vers un traitement palliatif.



Au vu de ces résultats, les vétérinaires ne s'orienteraient donc pas plus vers un traitement anticancéreux que le reste de la population, voire moins. Néanmoins, l'effectif interrogé étant très faible, il est compliqué d'interpréter ces résultats comme conclusifs.

De la même manière que pour les propriétaires, seuls les vétérinaires ayant déclarés choisir un traitement anticancéreux allongeant l'espérance de vie, ont été interrogés quant à notre protocole (n=6). Les résultats sont tout de même décrits.

### **III.2.2. Résultats concernant l'acceptabilité de paramètres individuels du protocole innovant de RIT**

La durée du protocole et les prises de sang semblent acceptables pour tous. L'anesthésie est acceptable pour 5 des 6 vétérinaires. En revanche, pour 5 des 6 vétérinaires, la semaine d'hospitalisation semble inacceptable.

La validation par un comité d'éthique du protocole est un point d'intérêt pour tous les vétérinaires interrogés : pour 4 d'entre eux c'est indispensable et pour 2 d'entre eux cela est rassurant.

Concernant la nature du radio pharmaceutique, 4 vétérinaires qualifient la biotechnologie d'intéressante, mais aimeraient être mieux renseignés concernant les risques liés. Pour les 2 autres, c'est une thérapie innovante et prometteuse. L'avis global est donc positif à l'égard de la nature du traitement innovant et tous sont rassurés quant à la maîtrise du risque explicité dans les questionnaire (Annexe 4).

### **III.2.3. Résultats concernant l'acceptabilité globale du traitement innovant de RIT**

Sur les 6 vétérinaires ayant évalué le protocole, 4 déclarent choisir le protocole innovant par rapport à la chimiothérapie conventionnelle. 2 choisissent plutôt la chimiothérapie.

Cela représente une moins grande proportions de répondants à se diriger vers le traitement innovant, comparé au groupe de répondants constitué par les propriétaires. Il faut cependant considérer le très faible effectif interrogé.

Finalement, l'acceptabilité du protocole innovant de RIT par les soignants vétérinaires interrogés est bonne concernant la vision de la biotechnologie et sa sécurité, mais faible concernant l'hospitalisation d'une semaine et moyenne concernant le choix final.

Dans les commentaires libres, seulement 3 vétérinaires s'expriment (Annexe 6). La question de l'espérance de vie est abordée, notamment jugée insuffisante. De la même manière que pour les propriétaires, le confort de vie de l'animal est questionné et l'hospitalisation est précisée comme un élément péjoratif de l'acceptabilité.

#### **III.2.4. Discussion concernant l'acceptabilité chez les vétérinaires**

Un des objectifs de cette étude était également de sonder l'acceptabilité de ce protocole de traitement auprès des vétérinaires et particulièrement les vétérinaires praticiens en médecine canine exerçant proche de Nantes. En effet, un recrutement efficace passe par une collaboration avec les structures proches afin d'augmenter la population exposée de recrutement.

Globalement l'acceptabilité chez les vétérinaires est ici difficile à évaluer au vu du faible nombre de répondants.

Une plus grande proportion de répondants s'orientent vers la chimiothérapie, comparé aux propriétaires. Si cette tendance est vérifiée sur une plus grande cohorte de répondants, cela pourrait s'expliquer par une plus grande connaissance et familiarité avec les protocoles déjà existants qui pourraient alors apparaître comme plus rassurants.

A nouveau, la très bonne acceptabilité de l'anesthésie générale par les vétérinaires est cohérente avec une bonne connaissance et la familiarité avec cet acte.

En revanche, l'acceptabilité de la semaine d'hospitalisation sans voir l'animal, est faible, ce qui n'est pas très encourageant venant de professionnels dispensant ce genre de service (hospitalisation dans d'autres contextes thérapeutiques).

Ce questionnaire est orienté vers un ressenti vis à vis d'un animal personnel et non d'un animal patient de la clientèle du vétérinaire, car le même questionnaire a été distribué à tous (propriétaires et vétérinaires). Une étape de travail supplémentaire aurait pu être d'investiguer la volonté des vétérinaires de référer les chiens diagnostiqués ou suspect de lymphome multicentrique dans le cadre du recrutement d'un essai clinique. Cette étape n'a pas été réalisée au vu du faible nombre de vétérinaires ayant accepté de nous répondre et d'être recontactés par la suite.

On peut se poser la question de la capacité ou de la volonté d'un soignant à recruter des patients, lorsque lui même n'est pas convaincu du projet de recherche, ou montre une faible acceptabilité face au protocole de l'essai.

De plus, le faible taux de réponse au questionnaire et le faible intérêt témoigné lors des prises de contact montre une réelle nécessité de moyens pour mobiliser les vétérinaires dans le cadre de phases expérimentales afin de rendre le recrutement possible. Un plus grand nombre de répondants serait nécessaire pour confirmer une adhésion suffisante. La majorité des vétérinaires ayant été recrutés par e-mail, une prise de contact orale serait recommandée.

## IV. Discussion générale

Finalement, les résultats de cette enquête d'acceptabilité sont encourageants quand à l'acceptabilité du protocole présenté par les propriétaires de chien et par les vétérinaires dans une moindre mesure. Il semblerait donc raisonnable de proposer ce protocole en essai clinique de phase I.

Plusieurs biais ont pu interférer et influencer les réponses chez les vétérinaires et propriétaires.

Les répondants sont des propriétaires dont les animaux sont médicalisés fréquemment (réalisation de consultation vaccinale tous les ans). On peut donc imaginer qu'ils sont plus à même d'accepter des soins que les propriétaires que ne le font jamais. L'acceptabilité est donc peut être majorée par ce paramètre par rapport à la population générale.

Les chiens dont les propriétaires ont été interrogés, sont en bonne santé et suivis au service de médecine préventive du CHUV d'ONIRIS : la grande majorité est donc représentée par des chiens jeunes (plus de 50 % ont 5 ans ou moins). L'acceptabilité est donc peut être majorée par l'absence de comorbidité chez ces animaux. En revanche, la majorité des chiens diagnostiqués avec un lymphome sont d'âge moyen et en bonne santé par ailleurs, la population interrogée est donc plutôt proche de la population de chiens atteints de lymphome multicentrique, population cible du recrutement de l'essai clinique.

Les propriétaires et vétérinaires ayant répondu au questionnaire représentent un faible effectif du total des individus contactés. Il peut donc y avoir un biais concernant la représentativité des réponses.

La mise en situation proposée est hypothétique, les répondants ne sont pas réellement concernés par le choix à effectuer. Leur choix serait peut-être différent une fois dans la situation. Les propriétaires rapportent d'ailleurs qu'il est difficile de répondre sans être concernés dans les zones de réponse libre. Il pourrait donc y avoir une variation entre l'acceptabilité exprimée dans

cette étude, et une acceptabilité réelle sur le terrain. En revanche, cette étude se rapproche de la situation classique et commune d'annonce du diagnostic de lymphome multicentrique : la découverte est soudaine chez un chien le plus souvent en bonne santé jusque là, le propriétaire est généralement naïf de toute connaissance sur la maladie et ses traitements, et il doit prendre une décision rapidement quant à l'option thérapeutique.

Par ailleurs les résultats concernant la mise en situation proposée peuvent être étendus à d'autres maladies graves et incurables, notamment les cancers.

La majorité des propriétaires répondants ne connaissent pas le lymphome, et répondent après la prise de connaissance du texte explicatif de la maladie : une affection de nature cancéreuse et à ce jour incurable, associée à une espérance de vie relativement limitée. Le pronostic à court ou moyen terme est donc très sombre. Malgré cela la très grande majorité des propriétaires sont désireux de mettre en place un traitement, et pour la plupart un traitement anticancéreux, même si cela ne soignera pas définitivement leur animal. De la même manière les traitements longs, nécessitant de nombreuses visites ne semblent pas décourager les propriétaires. Ces résultats sont très encourageants concernant l'investissement potentiel des propriétaires dans les protocoles de soins dans le cas d'autres pathologies, et notamment dans le cadre du traitement d'autres cancers.

Cela nous rappelle également de ne pas condamner un animal trop rapidement, même en cas de pronostic sombre, car dans cette étude un pronostic très sombre n'exclut pas l'attente d'une proposition thérapeutique par le propriétaire.

L'aspect financier reste la plus grosse contrainte à la mise en place de ce protocole innovant de RIT identifiée par cette étude. En revanche, une légère baisse du prix par rapport à celui estimé pour l'enquête (2500€), pourrait permettre à beaucoup plus de répondants d'accepter le protocole. Cet aspect est donc très important à considérer.

# Conclusion

La radioimmunothérapie est une option thérapeutique innovante ayant montré son efficacité en médecine nucléaire humaine dans le cadre du traitement de certains lymphomes non hodgkiniens.

Le lymphome non hodgkinien du chien qui est très proche de celui rencontré chez l'homme, fait du modèle canin un excellent modèle d'étude pour la médecine humaine. Le premier essai clinique pilote de radioimmunothérapie dans l'espèce canine qui a été mené à Oniris VetAgroBio Nantes, a permis de mettre en évidence -comme chez l'homme- un effet thérapeutique, notamment dans le cadre du traitement du lymphome multicentrique CD22+. La toxicité de ce traitement a également été évaluée : elle semble similaire à celle décrite dans l'espèce humaine et à celle décrite chez le chien lors d'autres traitements anticancéreux tels que les chimiothérapies.

Ces résultats ayant été obtenu sur une faible cohorte, de nouveaux essais seraient nécessaires pour affiner ces résultats, et préciser la place de la radioimmunothérapie, notamment en tant que traitement complémentaire d'une première ligne de chimiothérapie, comme réalisé lors des protocoles proposés en médecine humaine.

Le but de notre étude était de sonder l'opinion des propriétaires de chiens vis-à-vis de cette nouvelle technologie, et notamment leur acceptabilité à soumettre leur chien à ce traitement en phase expérimentale, s'il venait à être atteint de lymphome multicentrique.

Les résultats obtenus sont plutôt encourageants et témoignent d'une volonté d'implication de la part des propriétaires dans une thérapie anticancéreuse : en termes de compréhension du protocole, de temps dépensé, de fréquence de traitement et contraintes logistiques acceptables. L'opinion globale à l'égard de la nature du traitement et des conditions d'essai clinique est également relativement positive et ne suscite pas de rejet majeur. La contrainte majeure identifiée à la mise en place de ce traitement reste la contrainte économique.

Ce travail a permis de mieux comprendre les attentes et ressentis des propriétaires de chien en détail vis-à-vis de nombreux éléments d'un protocole qui pourrait donc raisonnablement être l'objet d'un prochain essai clinique, associant chimiothérapie et radioimmunothérapie.

Cette étude a donc également pour vocation de servir de support à une future communication clinique dans le cadre d'un potentiel recrutement, et plusieurs points peuvent être extrapolés au contexte thérapeutique anticancéreux de manière générale. En effet, une communication claire, précise et exhaustive est souvent demandée par les propriétaires dans ce contexte.

# Annexes

Annexe 1 : Critères du VCOG caractérisant les troubles de la moelle osseuse hématopoïétique, métaboliques, gastro-intestinaux et urinaires (LeBlanc et al. 2021)

BLOOD/BONE MARROW		Grade				
Adverse Event	1	2	3	4	5	
Packed cell volume (PCV)	Dog: 30%-<LLN Cat: 25%-<LLN	Dog: 20-<30% Cat: 20-<25%	Dog: 15-<20% Cat: 15-<20% Transfusion indicated	Dog: <15% Cat: <15% Life threatening; urgent medical intervention indicated	Death	
Neutropenia	1500/μL-<LLN	1000-1499/μL	500-999/μL	<500/μL	Death	
Neutrophilia	-	50 000-100 000/μL	>100 000/μL	Clinical manifestations of leucostasis; urgent intervention indicated	-	
Thrombocytopenia (no clinical bleeding)	100 000/μL-<LLN	50 000-99 000/μL	25 000-49 000/μL	<25 000	Death	
Thrombocytopenia with clinical bleeding	-	-	-	Life threatening bleeding prompting urgent medical intervention	Death	
Other (specify, _____)	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or non-invasive intervention indicated; limiting age appropriate ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death	

LLN, lower limit of normal

BODY CAVITY		Grade				
Adverse Event	1	2	3	4	5	
Abdominal pain	Mild pain	Moderate pain; limiting ADL	Severe pain; limiting ADL	-	-	
Definition: A sensation of marked discomfort in the abdominal region.						
Ascites	Clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death	



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

(Continues)

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

GASTROINTESTINAL					
Grade		2	3	4	5
<b>Adverse Event</b>	<b>1</b>				
Definition: Generalized dilation and hypomotility of the oesophagus.					
Mucositis/stomatitis	Erythema of the mucosa	Patchy ulcerations or pseudomembranes	Confluent ulcerations or pseudomembranes; bleeding with minor trauma	Tissue necrosis; significant spontaneous bleeding; life-threatening	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the oral mucosa.					
Nausea/ptyalism	Salivation or "smacking of lips" noted; did not require intervention	Salivation or "smacking of lips" required intervention	—	—	—
Definition: A disorder characterized by hypersalivation and sensation or urge to vomit—difficult to assess in companion species.					
Vomiting	Vomiting lasting ≤24 h that resolves with or without the use of medication and/or parenteral (IV or SC) fluids	Vomiting lasting longer than 24 h	Vomiting that requires hospitalization; interfering with ADL	Life-threatening (eg, haemodynamic collapse)	Death
Definition: A disorder characterized by the reflexive act of ejecting the contents of the stomach through the mouth.					
Other (specify)	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or non-invasive intervention indicated; limiting age appropriate ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

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

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

## Ensemble, faisons avancer la recherche contre le cancer

Questionnaire de thèse portant sur l'acceptabilité d'un traitement innovant du lymphome multicentrique chez le chien

Bonjour,

Je suis étudiante en dernière année d'école vétérinaire à VetAgroBio Nantes. Dans le cadre de ma thèse, je vous sollicite pour répondre à un questionnaire s'adressant aux propriétaires de chiens.

Le lymphome multicentrique chez le chien est l'un des cancers les plus fréquemment rencontrés. Il s'agit d'une maladie incurable, l'espérance de vie sans traitement étant de quelques semaines. Les traitements actuellement disponibles de chimiothérapie permettent d'augmenter l'espérance de vie de quelques mois jusqu'à parfois plus d'un an.

Notre étude porte sur un traitement innovant en phase d'essai, dont les premiers résultats sur un petit nombre de chiens sont encourageants et prometteurs de résultats thérapeutiques supérieurs à ceux actuellement disponibles.

L'objectif de ce questionnaire est de sonder l'opinion des propriétaires de chiens malades ou bien-portants vis à vis de ce protocole innovant, afin d'estimer son acceptabilité.

Si vous souhaitez nous aider dans ce projet et contribuer à l'avancée de la recherche contre ce cancer, vous pouvez répondre à notre questionnaire. Votre avis nous intéresse !!

La durée du questionnaire est d'environ 5 minutes. Vous pouvez accéder au questionnaire en flashant le QR code ou en rentrant le lien suivant dans votre barre de recherche :

<https://docs.google.com/forms/d/1Vm2a8vDIJzeQXgzDhi0d6gQuTdDnNiRfqc7aZOC88E/edit>

Merci d'avance pour votre contribution !



### Annexe 3 : E-mail de recrutement à visée des propriétaires

Bonjour Madame, Monsieur,

Je me présente, je m'appelle Sarah Deghelt, je suis étudiante en dernière année à l'école vétérinaire de Nantes ONIRIS.

Je réalise ma thèse de fin d'étude sur l'acceptabilité d'un protocole de traitement innovant dans le cadre du traitement du cancer chez le chien, encadrée par la Dr Catherine IBISCH (médecine interne, Dir. Oncologie et Radiothérapie, Responsable du Département des Sciences Cliniques).

Dans le cadre du respect du RGPD (Règlement Général de Protection des Données), vous devez donner votre accord avant toute sollicitation de ma part. Je vous laisse donc répondre à ce mail (via le questionnaire en ligne) si vous êtes intéressé pour participer à cette étude et ne vous relancerai pas dans le cas contraire.

Ma thèse s'intitule « Enquête d'acceptabilité d'un protocole de radioimmunothérapie dans le cadre du traitement du lymphome multicentrique chez le chien ».

Le lymphome est l'un des cancer les plus fréquemment rencontrés chez le chien, et à ce jour, bien que des traitements palliatifs (corticoïdes) et anticancéreux (chimiothérapie) existent, aucun n'est encore curatif.

L'objectif de cette étude est de recueillir **l'opinion des propriétaires de chiens** vis à vis d'un nouveau protocole de traitement du lymphome, encore en phase d'essai. Votre avis nous intéresse et nous aimerions mieux comprendre vos attentes, vos contraintes et vos craintes dans le cadre de ce traitement.

Si aider à l'avancement de cette thèse et donc à la recherche contre le cancer vous intéresse, vous pouvez répondre à un **court questionnaire en ligne**, d'une durée de **5 minutes** environ. **Ce questionnaire s'adresse à tous les propriétaires de chien**. Le lien est le suivant :

<https://docs.google.com/forms/d/1Vm2a8vDIJzeQXgzDhi0d6gQuTdDnNiRfqcb7aZOC88E/edit>

Ce questionnaire est uniquement une enquête d'opinion et n'engage aucune procédure de soin envers votre animal. Vous aurez également à la fin du questionnaire l'opportunité d'accepter ou de refuser d'être recontacté suite à votre réponse.

Dans l'attente de votre réponse, je vous remercie d'avoir pris le temps de me lire.

Je reste à votre disposition si vous avez des questions supplémentaires.

Sarah Deghelt

## Annexe 4 : Questionnaire de l'enquête

# Enquête d'acceptabilité d'un protocole de radioimmunothérapie dans le cadre du traitement du lymphome multicentrique chez le chien

Bonjour,

Je suis étudiante en dernière année d'école vétérinaire à VetAgroBio Nantes. Dans le cadre de ma thèse, je vous sollicite pour répondre à un questionnaire s'adressant aux propriétaires de chiens. La durée de réponse à ce questionnaire est d'environ 5 minutes.

Le lymphome multicentrique chez le chien est l'un des cancers les plus fréquemment rencontrés. Il s'agit d'une maladie incurable dans la très grande majorité des cas, l'espérance de vie sans traitement étant de 4 à 6 semaines. Le traitement classiquement proposé actuellement repose sur des protocoles de chimiothérapie, qui apportent une rémission clinique et augmentent l'espérance de vie, sans pour autant guérir l'animal. L'espérance de vie lors de traitement palliatif à base de corticoïdes est de 1 à 3 mois, alors que la médiane de survie lors de chimiothérapie est de 6 à 12 mois.

Notre étude porte sur un nouveau traitement : la radioimmunothérapie, encore en phase d'essai. Les premiers résultats sur un petit nombre de chiens sont encourageants quant à l'efficacité du protocole, tout en gardant des effets secondaires limités et proches de ceux observés lors de chimiothérapie.

Cependant, une phase d'essai clinique comportant davantage de chiens serait nécessaire pour évaluer plus clairement l'efficacité du protocole.

L'objectif de ce questionnaire est de sonder l'opinion des propriétaires de chiens malades ou bien-portants vis à vis de ce protocole innovant, afin d'estimer son acceptabilité. Pour information, lors d'un essai clinique les propriétaires sont toujours libres de poser leurs questions à toutes les étapes (de l'inclusion jusqu'à la fin ou l'arrêt du traitement, et même lors du suivi post traitement) et d'interrompre la participation de l'animal à cet essai à tout moment.

Ce traitement étant encore en phase d'étude, et donc non disponible, répondre à ce questionnaire n'engage aucune mesure de soins envers votre animal. Il s'agit seulement d'une enquête d'opinion.

---

\* Indique une question obligatoire

## 1. Adresse e-mail \*

---

Informations vous concernant :

## 2. Vous êtes :

*Une seule réponse possible.*

- Vétérinaire
- Non vétérinaire

## 3. Vous êtes :

*Une seule réponse possible.*

- Propriétaire d'un chien en bonne santé
- Propriétaire d'un chien atteint de lymphome
- Propriétaire d'un chien décédé ayant eu un lymphome *Passer à la question 5*
- Je n'ai pas de chien *Passer à la question 5*

Age de votre chien

## 4. Quel âge a votre chien ?

*Une seule réponse possible.*

- Entre 0 et 5 ans
- Entre 5 et 10 ans
- Plus de 10 ans

*Passer à la question 5*



### Concernant l'objectif du traitement du lymphome canin

Les considérations financières d'un traitement seront abordées ultérieurement. Ainsi les questions suivantes concernent vos attentes vis à vis d'un traitement du lymphome, indépendamment de son coût.

5. Si votre animal était atteint de lymphome, seriez-vous volontaire pour initier un traitement a de le soigner ?

*Une seule réponse possible.*

oui

non

6. Accepteriez-vous d'effectuer un traitement anticancéreux à votre animal si votre chien était atteint de lymphome multicentrique, afin d'augmenter son espérance de vie en rémission clinique, en sachant que ce traitement ne pourra pas le guérir définitivement ?  
Ou préféreriez-vous seulement un simple soutien du confort de vie qui n'allonge pas son espérance de vie ?

*Une seule réponse possible.*

traitement anticancéreux qui allonge l'espérance de vie sans guérir définitivement

traitement palliatif de soutien sans allongement de l'espérance de vie

### Concernant le protocole de traitement du lymphome canin

Les considérations financières d'un traitement seront abordées ultérieurement. Ainsi les questions suivantes concernent vos attentes vis à vis d'un traitement du lymphome, indépendamment de son coût.

7. Dans le cadre d'un traitement du lymphome chez votre animal, un protocole contenant des prises de sang et des injections de médicaments vous semble-t-il acceptable ?

*Une seule réponse possible.*

oui

non

8. Dans le cadre d'un traitement du lymphome chez votre animal, un protocole contenant une anesthésie générale vous semble-t-il acceptable ?

*Une seule réponse possible.*

oui

non

9. Dans le cadre d'un traitement du lymphome chez votre animal, à quelle fréquence MAXIMALE pourriez-vous vous rendre à l'école vétérinaire de Nantes lors des 6 premières semaines ?

*Une seule réponse possible.*

1 fois par mois

1 fois par semaine

Plusieurs fois par semaine

10. Dans le cadre du traitement d'un lymphome chez votre animal, quelle durée de traitement vous semble acceptable ?

*Une seule réponse possible.*

- en continue jusqu'à la fin de la vie de l'animal
- 1 an maximum
- 6 mois maximum
- 3 mois maximum
- moins de 3 mois

Les traitements actuels disponibles pour traiter le lymphome reposent sur des protocoles de chimiothérapie pendant plusieurs mois et souvent jusqu'à la fin de la vie de l'animal.

Notre protocole repose sur une administration courte de chimiothérapie suivie du traitement novateur à l'essai : la radio-immunothérapie.

11. Notre protocole propose un traitement initial en 6 semaines au total. Cette durée vous semble-t-elle acceptable ?

*Une seule réponse possible.*

- oui
- non

12. Ce protocole est validé par un comité d'éthique, pour vous :

*Une seule réponse possible.*

- c'est un élément rassurant
- c'est un élément avec peu d'importance
- c'est un élément sans importance
- c'est indispensable

13. Ce traitement diffère de la chimiothérapie de par sa nature. Il consiste à injecter un médicament dit "radiopharmaceutique" qui permet d'irradier les cellules en apportant des rayons ionisants au contact des cellules cancéreuses. Ce médicament permet de cibler les cellules cancéreuses sans abimer les tissus sains. Pour vous, qu'un médicament libérant la radioactivité soit injecté à mon chien serait :

*Une seule réponse possible.*

- rédibitoire (je ne serais pas d'accord pour un tel traitement)
- inquiétant (de nature à me faire hésiter à me faire accepter ce traitement)
- intéressant mais cela nécessiterait que l'on m'explique bien les risques éventuels
- innovant et très prometteur

14. L'émission de radioactivité lors de ce traitement est un élément maîtrisé car la radioactivité est apportée jusqu'aux cellules tumorales par un médicament vecteur et dure peu de temps elle est détectable dans les selles et les urines du chien pendant 8 jours. De ce fait l'animal traité doit rester 8 jours hospitalisé sans que vous ne puissiez l'approcher. Seuls des professionnels utilisant un matériel de protection spécifique peuvent l'approcher durant ce semaine.

Pour vous cette maîtrise du risque radioactif :

*Une seule réponse possible.*

- est un élément rassurant
- ne me rassure pas suffisamment

15. Pour vous, une semaine d'hospitalisation sans voir l'animal est acceptable : \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non

16. L'exposition à ce traitement n'altère en rien l'efficacité des autres traitements connus tels que les chimiothérapies classiques. Ils peuvent donc être repris en cas de non efficacité de notre protocole.

*Une seule réponse possible.*

- cette information me rassure
- cette information a peu d'importance pour moi

17. Finalement, si votre chien était atteint de lymphome et nécessitait un traitement, quel protocole choisiriez-vous ?

A noter que l'administration du traitement innovant n'empêche pas de mettre en place un traitement de chimiothérapie classique ultérieurement si besoin.

	<b>Choix 1 : chimiothérapie classique</b>	<b>Choix 2 : traitement innovant à l'essai</b>
type de traitement	chimiothérapie	chimiothérapie suivie du traitement innovant de radioimmunothérapie
durée	au moins 6 mois (voire jusqu'à la fin de vie de l'animal)	6 semaines
efficacité	médiane de survie de 12 mois	médiane de survie espérée de 20 mois
fréquences des séances	1 fois par semaine pendant 4 semaines puis 1 fois toutes les 3 semaines pendant au moins 6 mois	1 fois par semaine pendant 5 semaines
anesthésie générale	non	oui (2 fois)
coût	2500 €	2500 €

*Une seule réponse possible.*

- Choix 1 : chimiothérapie classique
- Choix 2 : traitement innovant à l'essai *Passer à la question 20*

18. Un coût total de 2500€ serait acceptable pour vous : \*

*Une seule réponse possible.*

- oui
- non, cette somme est trop importante

**Motif de refus du traitement innovant à l'essai**

19. Vous avez refusé le traitement innovant à l'essai, pour quelle(s) raison(s) ?

*Plusieurs réponses possibles.*

- La réalisation de 2 anesthésies générales
- La nature du traitement : présence de rayonnements ionisants
- Non compréhension précise des informations délivrées
- Efficacité prometteuse mais encore incertaine au vu du faible nombre d'animaux lors des premiers essais clinique
- Appréhension que mon animal souffre
- Autre : \_\_\_\_\_

**Section sans titre**

20. Si l'essai démontre que ce traitement innovant est plus efficace que la chimiothérapie actuelle, quel prix total (comprenant le traitement, les hospitalisations, et soins annexes) seriez-vous prêt à investir pour que votre animal en bénéficie ?

*Une seule réponse possible.*

- Entre 500 et 1000 €
- Entre 1000 et 2000€
- Entre 2000 et 3000€
- Plus de 3000€

21. Avez-vous d'autres interrogations ou remarques concernant cet essai clinique ou ce questionnaire ?

---

---

---

---

---

22. J'accepte d'être recontacté(e) si besoin (pour l'avancement de cette thèse) : \*

*Une seule réponse possible.*

oui

non

## Annexe 5 : Commentaires libres des propriétaires

- Si cela devait un jour arriver à mon animal je voudrais savoir tout les tenants et aboutissants
- Les réponses n'étant pas modulables, mon avis n'est que très partiellement rendu.
- est-il possible de laisser une odeur du maître lors de l'hospitalisation d'1 semaine. J'ai adopté mon chien à la spa , il a déjà été abandonné et je ne souhaiterai pas qu'il assimile le traitement à un second abandon.
- Non, mais merci pour ce que vous faites
- Merci
- merci pour votre initiative
- Non, juste je prie pour ne jamais me retrouver face à ce problème.
- Avoir plus de renseignements sur les risques
- Non, en espérant une avancée vers une possible guérison pour les prochains loulous atteints 😞
- Je suis un retraité très agréé, la bichonne pourrait bien me survivre ! Par ailleurs, sur le plan strictement financier, c'est une façon triviale de voir la chose, le prix d'une bichonne se situe à la moitié du prix du traitement et l'on peut se poser la question : le jeu en vaut-il la chandelle pour des revenus très modestes ? En tout cas, bravo pour vos recherches, votre ténacité et tous vos efforts. (Prénom NOM).
- travaillant dans le domaine de la santé, la terminologie du questionnaire me parle bien. Cependant certains mots (ex: médicament vecteur) mériteraient peut être une définition ou explication supplémentaire pour une personne n'appartenant pas au milieu de la santé. Bonne continuation et bon courage!
- aucune question particulière j'espère que votre étude permettra une avancée sur le traitement de cette maladie
- L'âge du chien ainsi que le stade du cancer influencerait-il le choix 1 ou 2 du traitement ?
- Très difficile de répondre n'étant pas- jusqu'alors!- concernée
- Ce qui est le plus important pour moi n'est pas l'espérance de vie ou le coût mais la qualité de vie de mon animal s'il bénéficiait de ce traitement innovant. Je pense que les effets secondaires doivent être étudiés.



- J'ai bien compris que ce traitement ne serait pas curatif mais il n'est pas fait mention de la gestion de la douleur pendant le traitement du chien...?
- Quel que soit le traitement c'est en dehors de mes moyens. Sans compter l'accès au CHV onéreux sans voiture personnelle....
- Concernant l'anesthésie général. Combien d'anesthésie générales y a-t-il? Car, si trop répétés, cela rendrait ce type de traitement moins attractif
- Certaines réponses dépendent également de l'état général du chien au moment du diagnostic ainsi que de son âge. Notamment vis à vis des anesthésies générales qui avec un chien âgé et affaibli auraient été rédhibitoires pour moi, la balance risque gain n'étant pas favorable à un essai au vu du risque de perdre son animal lors de cet acte et du stress supplémentaire que cela fait subir à un chien malade.

## Annexe 6 : Commentaires libres des vétérinaires

- pour 12 mois d'espérance de vie avec la chimio classique, je pense même que j'initierais aucun traitement, juste du palliatif
- l'allongement de l'espérance de vie n'est pas suffisant pour moi, et ne pas pouvoir visiter mon animal malade (et en fin de vie) en hospitalisation est un élément péjoratif
- J'aimerais avoir plus d'infos sur les effets secondaires de ce traitement, comment le chien l'endure. De plus si a chaque séance le chien est hospitalisé une semaine, il va rester 1 mois hospitalisé au final

# **Bibliographie**

Bouillet, Grégory, et Oniris-Ecole nationale vétérinaire Atlantique / 2010-....) agroalimentaire et de l'alimentation (Nantes. *Validité de la classification Ann Arbor pour le lymphome canin non-hodgkinien*. 2020.)

Bringuier, Magali. *La mesure fonctionnelle de l'acceptabilité : applications à l'étude du mensonge en situation d'entretien de recrutement et aux robots sociaux, et exploration des relations entre acceptabilité, attitudes, et intentions comportementales*. 2023. Université Toulouse le Mirail - Toulouse II, phdthesis. *theses.hal.science*, <https://theses.hal.science/tel-04431868>.

Brønden, L. B., et al. « Study of Dog and Cat Owners' Perceptions of Medical Treatment for Cancer ». *The Veterinary Record*, vol. 152, n° 3, janvier 2003, p. 77-80. *PubMed*, <https://doi.org/10.1136/vr.152.3.77>.

*Cancer Statistics, 2004 - Jemal - 2004 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library*. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/canjclin.54.1.8>. Consulté le 8 août 2024.

« Compagnies aériennes : fini le calcul des doses | IRSN ». s. d. Consulté le 19 novembre 2024. <https://www.irsn.fr/savoir-comprendre/sante/compagnies-aeriennes-fini-calcul-doses#>.

Cunha, Simone, et al. « Adverse Effects of Chemotherapy in Dogs ». *World's Veterinary Journal*, vol. 7, n° 3, 2017, p. 74. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.5455/wvj.20170896>.

Gooding, Kate, et al. « Six dimensions of research trial acceptability: how much, what, when, in what circumstances, to whom and why? » *Social science & medicine (1982)*, vol. 213, septembre 2018, p. 190-98. *PubMed Central*, <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2018.07.040>.

*How Common Is Lymphoma? | Key Statistics for Non-Hodgkin Lymphoma*. <https://www.cancer.org/cancer/types/non-hodgkin-lymphoma/about/key-statistics.html>. Consulté le 9 août 2024.

Hughes-Morley, Adwoa, et al. « What Can We Learn from Trial Decliners about Improving Recruitment? Qualitative Study ». *Trials*, vol. 17, n° 1, octobre 2016, p. 494. *Springer Link*, <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1626-4>.

Kivits, Joëlle. *Faire de la recherche sociologique en santé publique? Du positionnement à la pratique: le cas de la recherche sur l'informatin et l'éducation en santé*.

Kraeber-Bodéré, Françoise, et al. « Tumor Immunotargeting Using Innovative Radionuclides ». *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 16, n° 2, février 2015, p. 3932-54. *PubMed*, <https://doi.org/10.3390/ijms16023932>.

LeBlanc, Amy K., Matthew Atherton, R. Timothy Bentley, C. Elizabeth Boudreau, Jenna H. Burton, Kaitlin M. Curran, Steven Dow, et al. 2021. « Veterinary Cooperative Oncology Group-Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE v2) Following Investigational Therapy in Dogs and Cats ». *Veterinary and Comparative Oncology* 19 (2): 311-52. <https://doi.org/10.1111/vco.12677>.

MacDonald, Valerie S., et al. « Does L-Asparaginase Influence Efficacy or Toxicity When Added to a Standard CHOP Protocol for Dogs with Lymphoma? » *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 19, n° 5, 2005, p. 732-36. *PubMed*, [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2005\)19\[732:dliet\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2005)19[732:dliet]2.0.co;2).

Mellanby, R. J., et al. « Owners' Assessments of Their Dog's Quality of Life during Palliative Chemotherapy for Lymphoma ». *The Journal of Small Animal Practice*, vol. 44, n° 3, mars 2003, p. 100-03. *PubMed*, <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2003.tb00127.x>.

Modiano, Jaime F., et al. « Distinct B-Cell and T-Cell Lymphoproliferative Disease Prevalence among Dog Breeds Indicates Heritable Risk ». *Cancer Research*, vol. 65, n° 13, juillet 2005, p. 5654-61. *PubMed*, <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-4613>.

Morio, Floriane. *Ciblage préclinique CD22 canin pour l'imagerie phénotypique (immuno-TEMP) et la radioimmunothérapie des chiens spontanément atteints de lymphomes B diffus à*

*grandes cellules*. 2019. Nantes, Ecole nationale vétérinaire, These de doctorat. *theses.fr*,  
<https://theses.fr/2019ONIR130F>.

Morschhauser, Franck, et al. « High Rates of Durable Responses With Anti-CD22 Fractionated Radioimmunotherapy: Results of a Multicenter, Phase I/II Study in Non-Hodgkin's Lymphoma ». *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, n° 23, août 2010, p. 3709-16. *ascopubs.org* (*Atypon*), <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.7863>.

Nappo, Solange A., et al. « Motives for participating in a clinical research trial: a pilot study in Brazil ». *BMC Public Health*, vol. 13, janvier 2013, p. 19. *PubMed Central*,  
<https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-19>.

« Non-Hodgkin Lymphoma Incidence Statistics ». *Cancer Research UK*, 15 mai 2015,  
<https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/incidence>.

Novirianthy, Rima, et al. « Treatment acceptance and its associated determinants in cancer patients: A systematic review ». *Narra J*, vol. 3, n° 3, décembre 2023, p. e197. *PubMed Central*,  
<https://doi.org/10.52225/narra.v3i3.197>.

O'Donnell, Robert T., et al. « Development and Characterization of CD22-Targeted Pegylated-Liposomal Doxorubicin (IL-PLD) ». *Investigational New Drugs*, vol. 28, n° 3, juin 2010, p. 260-67. *Springer Link*, <https://doi.org/10.1007/s10637-009-9243-7>.

Russell, Déborah. *Étude de la toxicité et de l'efficacité d'une radioimmunothérapie du lymphome B diffus à grandes cellules CD22+ chez le chien*. 2022.

Saphner, Thomas, et al. « Clinical Trial Participation Assessed by Age, Sex, Race, Ethnicity, and Socioeconomic Status ». *Contemporary clinical trials*, vol. 103, avril 2021, p. 106315. *PubMed Central*, <https://doi.org/10.1016/j.cct.2021.106315>.

Seelig, Davis M., et al. « The Comparative Diagnostic Features of Canine and Human Lymphoma ». *Veterinary Sciences*, vol. 3, n° 2, 2, juin 2016, p. 11. *www.mdpi.com*, <https://doi.org/10.3390/vetsci3020011>.

Sekhon, Mandeep, Martin Cartwright, et Jill J. Francis. « Acceptability of healthcare interventions: an overview of reviews and development of a theoretical framework ». *BMC Health Services Research*, vol. 17, n° 1, janvier 2017, p. 88. *BioMed Central*, <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2031-8>.

« Development of a theory-informed questionnaire to assess the acceptability of healthcare interventions ». *BMC Health Services Research*, vol. 22, n° 1, mars 2022, p. 279. *BioMed Central*, <https://doi.org/10.1186/s12913-022-07577-3>.

Sekhon, Mandeep, Martin Cartwright, Sadie Lawes-Wickwar, et al. « Does prospective acceptability of an intervention influence refusal to participate in a randomised controlled trial? An interview study ». *Contemporary Clinical Trials Communications*, vol. 21, mars 2021, p. 100698. *ScienceDirect*, <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2021.100698>.

Terrade, Florence, et al. « L'acceptabilité sociale : la prise en compte des déterminants sociaux dans l'analyse de l'acceptabilité des systèmes technologiques ». *Le travail humain*, vol. 72, n° 4, 2009, p. 383-95. *Cairn.info*, <https://doi.org/10.3917/th.724.0383>.

Vail, David M., et al. « Hematopoietic Tumors ». *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 2019, p. 688-772. *PubMed Central*, <https://doi.org/10.1016%2FB978-0-323-59496-7.00033-5h>

Wahl, Richard L., et al. « Normal-Tissue Tolerance to Radiopharmaceutical Therapies, the Knowns and the Unknowns ». *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 62, n° Supplement 3, décembre 2021, p. 23S-35S. *jnm.snmjournals.org*, <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262751>.

Zandvliet, M. « Canine lymphoma: a review ». *Veterinary Quarterly*, vol. 36, n° 2, avril 2016, p. 76-104. *Taylor and Francis+NEJM*, <https://doi.org/10.1080/01652176.2016.1152633>.

Leonardi., Abby J., et al. « Veterinary oncologists and pet owners differ in their perceptions of chemotherapy-related adverse events in cancer-bearing dogs ». *JAVMA*, vol 262, n°3, mars 2024.





**Sarah DEGHELT**

**ENQUÊTE D'ACCEPTABILITÉ D'UN PROTOCOLE INNOVANT DE RADIOIMMUNOTHÉRAPIE DANS LE CADRE DU TRAITEMENT DU LYMPHOME MULTICENTRIQUE CHEZ LE CHIEN**

**ACCEPTABILITY STUDY OF AN INNOVATING RADIOIMMUNOTHERAPY PROTOCOL IN THE CONTEXT OF MULTICENTRIC LYMPHOMA TREATMENT IN DOGS**

**Thèse d'État de Doctorat Vétérinaire : Nantes, le 04/12/2024**

**RÉSUMÉ**

Le lymphome non hodgkinien (LNH) est le cancer hématopoïétique le plus fréquent chez le chien, et présente de nombreuses similitudes avec le LNH de l'homme.

Le gold standard du traitement du LNH chez le chien repose sur des protocoles de chimiothérapie, permettant une augmentation notable de l'espérance de vie, sans pour autant être curatifs.

La radioimmunothérapie est un traitement innovant, dont l'efficacité a déjà été prouvée sur les LNH chez l'humain et ayant fait l'objet d'un essai clinique pilote à Oniris VetAgroBio Nantes entre 2017 et 2022, sur une petite cohorte de chiens atteints de lymphome multicentrique (LM). Un effet thérapeutique a pu être mis en évidence, ainsi qu'une estimation de la toxicité de ce traitement, qui semble similaire à celle observée lors des traitements par chimiothérapie. Ces résultats encourageants offrent l'espoir d'un nouveau traitement du LM, associé à des durées de rémission supérieures. De nouveaux essais, incluant davantage de patients seraient nécessaires afin de confirmer ces résultats.

L'objectif de cette thèse est d'évaluer l'acceptabilité des propriétaires à inclure leur animal, s'il venait à être atteint de LM, dans un essai clinique proposant un protocole de RIT. L'évaluation de l'opinion des propriétaires vis à vis de nombreux éléments d'un protocole qui pourrait faire l'objet d'un prochain essai clinique, a permis de mieux comprendre leurs craintes et leur attentes vis à vis d'un tel traitement anticancéreux.

Les résultats obtenus sont encourageants quand à l'implication des propriétaires dans une thérapie anticancéreuse pour leur animal, et ce même à but palliatif. Les contraintes de durée, fréquence et logistique liées à un tel protocole sont majoritairement acceptées. L'opinion vis-à-vis d'une biotechnologie par rayonnements est également positive pour la majorité des sondés, et ne suscite pas d'inquiétude majeure après explication des mesures de radioprotection adoptées. À l'issue de notre travail, il semblerait cohérent de lancer un recrutement pour ce type d'essai clinique, s'il est possible de respecter la contrainte majeure identifiée, soit la contrainte budgétaire, évaluée dans l'étude à environ 2000€ pour le protocole complet.

**MOTS CLÉS :**

- Chien
- Lymphome multicentrique
- Radioimmunothérapie
- Toxicité
- Efficacité thérapeutique
- Acceptabilité

**DATE DE SOUTENANCE : 04/12/2024**

