

**VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2021 - Thèse n° 001

***MISE EN PLACE D'UN PROTOCOLE DE GEMMOTHERAPIE
EN TRAITEMENT PREVENTIF DES EFFETS INDESIRABLES
DIGESTIFS LORS DE CHIMIOOTHERAPIE ANTICANCEREUSE
A LA DOXORUBICINE CHEZ LE CHIEN***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 07 janvier 2021
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

ETIENNE Pierrick



**VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2021 - Thèse n° 001

***MISE EN PLACE D'UN PROTOCOLE DE GEMMOTHERAPIE EN
TRAITEMENT PREVENTIF DES EFFETS INDESIRABLES DIGESTIFS
LORS DE CHIMIOOTHERAPIE ANTICANCEREUSE A LA
DOXORUBICINE CHEZ LE CHIEN***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 07 janvier 2021
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

ETIENNE Pierrick



Liste des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (01-09-2019)

ABITBOL	Marie	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
ARCANGIOLI	Marie-Anne	DEPT - ELEVAGE-SPV	Professeur
AYRAL	Florence	DEPT - ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BECKER	Claire	DEPT - ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BELLUCO	Sara	DEPT - AC - LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENAMOU-SMITH	Agnès	DEPT - AC - LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENOIT	Etienne	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
BERNY	Philippe	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
BONNET - GARIN	Jeanne-Marie	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
BOULOCHER	Caroline	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
BOURDOISEAU	Gilles	DEPT - ELEVAGE-SPV	Professeur
BOURGOIN	Gilles	DEPT - ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
BUFF	Samuel	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
BURONFOSSE	Thierry	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
CACHON	Thibaut	DEPT - AC - LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CADORÉ	Jean-Luc	DEPT - AC - LOISIR-SPORT	Professeur
CALLAIT - CARDINAL	Marie-Pierre	DEPT - ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
CAROZZO	Claude	DEPT - AC - LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CHABANNE	Luc	DEPT - AC - LOISIR-SPORT	Professeur
CHALVET - MONFRAY	Karine	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
DE BOYER DES ROCHES	Alice	DEPT - ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
DELIGNETTE - MULLER	Marie-Laure	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
DJELOUADJI	Zorée	DEPT - ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ESCRIOU	Catherine	DEPT - AC - LOISIR-SPORT	Maître de conférences
FRIKHA	Mohamed-Ridha	DEPT - ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GALIA	Wessam	DEPT - ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GILOT - FROMONT	Emmanuelle	DEPT - ELEVAGE-SPV	Professeur
GONTHIER	Alain	DEPT - ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GRANCHER	Denis	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
GREZEL	Delphine	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	DEPT - AC - LOISIR-SPORT	Maître de conférences
JANKOWIAK	Bernard	DEPT - ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
JOSSON - SCHRAMME	Anne	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
JUNOT	Stéphane	DEPT - AC - LOISIR-SPORT	Maître de conférences
KODJO	Angeli	DEPT - ELEVAGE-SPV	Professeur
KRAFFT	Emilie	DEPT - AC - LOISIR-SPORT	Maître de conférences
LAABERKI	Maria-Halima	DEPT - ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LAMBERT	Véronique	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
LE GRAND	Dominique	DEPT - ELEVAGE-SPV	Professeur
LEBLOND	Agnès	DEPT - AC - LOISIR-SPORT	Professeur
LEDOUX	Dorothee	DEPT - ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEFEBVRE	Sébastien	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
LEGROS	Vincent	DEPT - ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	DEPT - AC - LOISIR-SPORT	Professeur
LOUZIER	Vanessa	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
MARCHAL	Thierry	DEPT - AC - LOISIR-SPORT	Professeur
MOISSONNIER	Pierre	DEPT - AC - LOISIR-SPORT	Professeur
MOUNIER	Luc	DEPT - ELEVAGE-SPV	Professeur
PEPIN	Michel	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
PIN	Didier	DEPT - AC - LOISIR-SPORT	Professeur
PONCE	Frédérique	DEPT - AC - LOISIR-SPORT	Professeur
PORTIER	Karine	DEPT - AC - LOISIR-SPORT	Professeur
POUZOT - NEVORET	Céline	DEPT - AC - LOISIR-SPORT	Maître de conférences
PROUILLAC	Caroline	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
REMY	Denise	DEPT - AC - LOISIR-SPORT	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	DEPT - ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ROGER	Thierry	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
SABATIER	Philippe	DEPT - ELEVAGE-SPV	Professeur
SAWAYA	Serge	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
SCHRAMME	Michael	DEPT - AC - LOISIR-SPORT	Professeur
SERGENTET	Delphine	DEPT - ELEVAGE-SPV	Professeur
THIEBAULT	Jean-Jacques	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
THOMAS - CANCIAN	Aurélie	DEPT - AC - LOISIR-SPORT	Maître de conférences
TORTEREAU	Antonin	DEPT - AC - LOISIR-SPORT	Maître de conférences
VIGUIER	Eric	DEPT - AC - LOISIR-SPORT	Professeur
VIRIEUX - WATRELOT	Dorothee	DEPT - AC - LOISIR-SPORT	Maître de conférences
ZENNER	Lionel	DEPT - ELEVAGE-SPV	Professeur

Remerciements jury

A Monsieur le Professeur Stéphane TRINGALI

De l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de médecine de Lyon,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,
Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Philippe BERNY,

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon,
Pour avoir accepté d'encadrer mon travail pendant ces trois années, pour
votre gentillesse et vos conseils,
Très sincères remerciements.

A Madame le Professeur Frédérique Ponce,

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon,
Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, pour l'intérêt porté
à son sujet et votre aide dans sa réalisation,
Toute ma gratitude.

Table des matières

TABLES DES ANNEXES.....	11
TABLE DES FIGURES.....	13
TABLE DES TABLEAUX.....	15
LISTE DES ABREVIATIONS	17
INTRODUCTION.....	19
PARTIE I : APPROCHE DE LA MALADIE CANCEREUSE.....	21
I. APPROCHE DU CANCER.....	21
A. <i>Définitions de la maladie cancéreuse</i>	21
B. <i>Mécanisme</i>	22
C. <i>La tumeur dans son environnement</i>	32
D. <i>Syndrome paranéoplasique</i>	37
E. <i>Diagnostic</i>	39
II. TRAITEMENTS ET EFFETS SECONDAIRES	41
A. <i>Chirurgie</i>	41
B. <i>Chimiothérapie</i>	44
C. <i>Radiothérapie</i>	50
D. <i>Les nouvelles approches : immunothérapie, liposomes, thérapie ciblée</i>	54
III. APPLICATION AU CHIEN	57
A. <i>Evaluation de la réponse au traitement</i>	57
B. <i>La gestion du confort de l'animal</i>	57
PARTIE II : APPROCHE DE LA PHYTOTHERAPIE.....	60
I. QU'EST-CE QUE LA PHYTOTHERAPIE ?.....	60
A. <i>Qu'est-ce que la phytothérapie</i>	60
B. <i>Les principes de la phytothérapie</i>	63
II. LES CONSTITUANTS DE LA PLANTE	67
A. <i>Les polysaccharides</i>	68
B. <i>Les glycosides</i>	68
C. <i>Les flavonoïdes et proanthocyanidines</i>	69
D. <i>Les tannins</i>	69
E. <i>Les terpénoïdes de faible poids moléculaire, phénylpropanoïdes et huiles essentielles</i>	70
F. <i>Les diterpénoïdes</i>	70
G. <i>Les résines</i>	70
H. <i>Les saponines triterpénoïdes et stéroïdiennes</i>	70
I. <i>Les alcaloïdes</i>	71
J. <i>Les lignanes et lignines</i>	71
K. <i>Les lipides et cires</i>	71
III. COMMENT CONSTITUER UN PRODUIT DE PHYTOTHERAPIE ?.....	71
A. <i>La fabrication de produits de phytothérapie</i>	71
B. <i>Toxicité</i>	79
IV. UTILISATION DE LA PHYTOTHERAPIE EN ONCOLOGIE	81
A. <i>L'oncologie intégrative</i>	81
B. <i>Les risques liés à l'utilisation de la phytothérapie en oncologie</i>	83
PARTIE III : MISE EN PLACE D'UN TRAITEMENT PREVENTIF DES EFFETS INDESIRABLES DIGESTIFS LORS DE CHIMIOTHERAPIE ANTICANCEREUSE A LA DOXORUBICINE CHEZ LE CHIEN	85
I. OBJECTIFS	85
II. MATERIEL ET METHODE.....	85

A.	<i>Approche de la gemmothérapie</i>	85
B.	<i>La doxorubicine</i>	93
III.	LA MISE EN PLACE D'UN PROTOCOLE	97
A.	<i>Les protocoles de chimiothérapie utilisant la doxorubicine à Vetagro Sup</i>	97
B.	<i>Réalisation d'un témoin historique</i>	101
C.	<i>La mise en place d'un traitement complémentaire de gemmothérapie</i>	105
	CONCLUSION	107
	BIBLIOGRAPHIE	109
	ANNEXES	119

Tables des annexes

Annexe 1 : Les différents agents de chimiothérapie, leur indications et leurs toxicités. D'après (Perrain 2013) et (Gustafson and Bailey 2019).....	113
Annexe 2 : Classification VCOG-CTCAE (Groupe coopératif d'oncologie vétérinaire - Critères communs de terminologie pour les événements indésirables) version 1.1, des effets indésirables secondaires à la chimiothérapie (VCOG, 2001).....	121
Annexe 3 : Relevé quotidien. Réalisé par l'auteur.....	122
Annexe 4 : Consentement éclairé. Réalisé par l'auteur.....	123
Annexe 5 : Accord par le Comité d'éthique en expérimentation animale de VetAgro-Sup (N°18)	125
Annexe 6 : Liste des animaux du témoin historique. Réalisé par l'auteur	126

Table des figures

Figure 1 : Le cycle cellulaire. D'après (Conklin 2004)	23
Figure 2 : Etapes nécessaires à la formation de métastase. D'après (Argyle, Khanna, and Giancristofaro 2020).....	31
Figure 3 : Les cellules du microenvironnement tumoral. D'après (Withrow, Vail, and Page 2013).....	32
Figure 4 : Transduction des signaux cytoplasmiques. D'après (Londhe, Gutwillig, and London 2019) Rouge : arrêt, vert : activation	34
Figure 5 : Réalisation d'une biopsie à l'aiguille. D'après (Ehrhart and Withrow 2013)	40
Figure 6 : Bonne réalisation d'une exérèse, incluant les fascias. D'après (Farese and Withrow 2013).....	43
Figure 7 : Procédés impliqués dans l'activité pharmacologique et la sensibilité aux agents de chimiothérapie. D'après (Gustafson and Bailey 2019).....	46
Figure 8 : Prise de décision clinique basée sur les risques et l'efficacité. D'après (Cassileth 2005).....	62
Figure 9 : Représentation graphique d'un test de produit de phytothérapie in vitro. D'après (Bone 2007)	65
Figure 10 : Représentation graphique d'un test de produit de phytothérapie in vivo. D'après (Bone 2007)	65
Figure 11 : Représentation graphique d'un test de produit de médecine conventionnelle in vivo. D'après (Bone 2007).....	65
Figure 12 : Représentation schématique des voies métaboliques menant aux différents constituants des plantes. D'après (Yarnell 2007).....	68
Figure 13 : Paramètres affectant la qualité du produit final. D'après (Simmler et al. 2018) 72	
Figure 14 : Comparaison des phénomènes d'agrégation dans différentes phases. D'après (Herzi 2013)	78
Figure 15 : Activités pharmacologiques des principaux constituants du noyer. D'après (Gupta, Behl, and Panichayupakaranan 2019).....	93

Table des tableaux

Tableau I : Nomenclature des tumeurs communes en médecine vétérinaire. D'après (Kamstock, Russell, and Powers 2020).....	36
Tableau II : Syndromes paranéoplasiques et cancers associés. D'après (Bergman 2013)	38
Tableau III : Critères de reconnaissance histologique des hyperplasies et masses tumorales. D'après (Kamstock, Russell, and Powers 2020)	39
Tableau IV : Classement des recommandations concernant l'utilisation de médicaments. D'après (Cassileth 2005).....	61
Tableau V : Composés hydrophiles et hydrophobes des plantes et leurs compartiments de stockage. D'après (Klein 2007).....	73
Tableau VI : La solubilité des constituants des plantes. D'après (Fougère and Wynn 2007)	75
Tableau VII : Les principales phytohormones et leurs rôles. D'après (Fontaine 2017)	87
Tableau VIII : Les zones de cueillette de quelques bourgeons et jeunes pousses. D'après (Viriot 2015).....	89
Tableau IX : Comparaison des macérats-mères concentrés et dilués. D'après (Fontaine 2017)	90
Tableau X : Solubilité des différentes molécules dans les trois solvants de gemmothérapie. D'après (Fontaine 2017).....	90
Tableau XI : Planning d'administration du protocole L-DOX-P. D'après (Jondeau 2016)	97
Tableau XII : Exemple de planning d'administration L-CHOP. D'après (Ponce 2017)	98
Tableau XIII : Planning d'administration du protocole Doxorubicine-carboplatine. D'après (Jondeau 2016).....	99
Tableau XIV : Incidence rapportée de la toxicité digestive de la doxorubicine. D'après (Jondeau 2016).....	102
Tableau XV : Gradation des toxicités digestives selon le score VCOG-CTCAE. D'après (Jondeau 2016).....	103
Tableau XVI : Fréquence des effets indésirables digestifs : témoin historique à Vetagro Sup (n= 68 chiens traités à la doxorubicine) Réalisé par l'auteur	104

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
ATP	Adénosine-Triphosphate
CDK	Kinase cycline-dépendante
EGF	Facteur de croissance épidermique
FGFR	Récepteur au facteur de croissance des fibroblastes
IM	Intra-musculaire
IV	Intra-veineux
Kg	Kilogramme
kVp	Kilovoltage de crête
MeV	Milli-électron-volt
mg	Milligramme
OMS	Organisation mondiale de la santé
PDGFR	Récepteur vasculaire endothélial de croissance
PO	Per os
RTK	Récepteur à tyrosine kinase
TK	Tyrosine kinase
UI	Unité internationale
VEGFR	Récepteur de croissance dérivé des plaquettes

INTRODUCTION

Depuis 2010, le cancer est la première cause de mortalité chez l'homme. L'Institut National du Cancer l'explique principalement par un vieillissement de la population, l'amélioration des moyens de dépistage et de diagnostic, et l'adoption ou le maintien de comportements à risques (par exemple : tabagisme, alimentation déséquilibrée, surpoids, obésité, sédentarité, etc...) dont la nocivité n'est à ce jour plus à démontrer.

Force est de constater que l'on observe une évolution similaire chez les animaux de compagnie. En effet, l'évolution de la place de l'animal dans la société a conduit à une demande grandissante en soins vétérinaires, et à l'amélioration de ses conditions de vie. Grâce à un suivi régulier de leur état de santé et de leur alimentation, aux vaccinations, aux stérilisations, on a pu observer une diminution des maladies infectieuses ainsi que l'augmentation de l'espérance de vie des animaux de compagnie. Par ailleurs, nos animaux subissent une très forte consanguinité et partagent notre mode de vie ainsi que l'impact des facteurs environnementaux grandissant tels que les pesticides, insecticides ou tout simplement la pollution. Tout cela entraîne une augmentation de l'incidence des cancers chez les animaux de compagnie (Fleming, Creevy, and Promislow 2011) (Merlo et al. 2008). Peu d'études permettent d'objectiver cette augmentation, les registres de mortalité n'étant pas très développés en médecine vétérinaire. Une prévalence 500 à 700 cas de mortalité pour 100000 chiens-an est ainsi classiquement décrite dans les quelques registres disponibles (Ruple et al. 2020).

De plus, avec la médiatisation grandissante de l'offre de soins en médecine humaine, les propriétaires sont de plus en plus demandeurs de soins similaires pour leurs animaux. C'est pourquoi la médecine vétérinaire spécialisée n'a cessé de se développer, notamment dans des disciplines telles que l'oncologie vétérinaire.

Le traitement anti-cancéreux passe en priorité par la chirurgie, bien souvent associée à la chimiothérapie ou la radiothérapie. Les traitements de chimiothérapie sont des traitements qui sont souvent lourds, et réalisés chez des animaux déjà affaiblis par leur maladie et aussi souvent par leur âge. Ils sont donc régulièrement accompagnés d'effets secondaires. Or, le docteur vétérinaire et le propriétaire d'un animal cancéreux ont le plus souvent un objectif commun : prolonger la vie de l'animal dans les meilleures conditions possibles, c'est-à-dire en lui évitant un maximum d'inconforts. L'utilisation d'un traitement complémentaire prend alors tout son sens.

En médecine humaine, de nombreux patients atteints de cancers s'orientent vers des médecines « alternatives » en complément de leur chimiothérapie pour améliorer leur confort de vie. À ce jour, de nombreuses études ont permis de mettre en lumière les effets bénéfiques de la phytothérapie en accompagnement de ces traitements. Je me suis donc demandé quel traitement permettrait de diminuer les effets indésirables observés chez un animal au cours d'un traitement anticancéreux conventionnel. Comme nous l'expliquerons plus tard, la gemmothérapie est une branche de la phytothérapie dont les traitements ont l'avantage de présenter une totale innocuité pour l'animal, mais font l'objet de très peu de publications à ce jour.

Mon intérêt pour le sujet et mon questionnement m'ont amené à vouloir tester l'hypothèse qu'associer un traitement de gemmothérapie à un traitement anticancéreux conventionnel pourrait en diminuer les effets secondaires et améliorer le confort de vie de l'animal. L'objectif est donc d'obtenir une base scientifique de gemmothérapie afin d'améliorer le confort d'animaux sous traitement à base de doxorubicine.

Mon travail sera composé d'une première partie théorique consacré à l'approche du cancer, les généralités et les traitements les plus classiques. Une seconde partie aura pour objet l'approche de la phytothérapie, ses grands principes et son utilisation en pratique. Enfin, il s'en suivra la réalisation d'un témoin historique sur l'ensemble des effets secondaires observés chez les chiens traités par doxorubicine au cours des dix dernières années, et l'établissement d'un protocole de gemmothérapie destiné à évaluer l'efficacité de cette approche pour la prévention des effets secondaires constatés.

J'ai choisi de limiter mon étude aux chiens afin de cibler mon sujet et d'y apporter plus de précisions, et aux protocoles de chimiothérapie incluant la doxorubicine car c'est une molécule connue comme responsable de nombreux effets indésirables digestifs, ces mêmes effets étant faciles à évaluer dans le cas d'une étude. C'est également pour cette raison que les illustrations des principes de chimiothérapie feront généralement référence à cette substance plutôt qu'aux autres molécules de chimiothérapie. Pour clore ce travail, une conclusion générale évoquera la validation de mon hypothèse de départ, ainsi que la possibilité et l'intérêt d'apporter une prolongation à mon travail.

PARTIE I : Approche de la maladie cancéreuse

Dans cette partie, nous nous sommes attachés à présenter une synthèse construite essentiellement à partir d'ouvrages de référence en oncologie canine. L'objectif est principalement de montrer la complexité de la maladie cancéreuse chez l'animal, la diversité des approches thérapeutiques sans entrer dans le détail.

I. Approche du cancer

A. Définitions de la maladie cancéreuse

Une tumeur est un ensemble de cellules indifférenciées qui, échappant au contrôle de l'organisme, se multiplient indéfiniment, envahissent les tissus voisins en les détruisant, et se répandent dans l'organisme en métastases ; la maladie qui en résulte. (Larousse 2020a)

Dans les organismes pluricellulaires, il existe un équilibre entre création de nouvelles cellules et mort cellulaire afin de permettre la survie de l'organisme dans son intégrité. Cet équilibre passe par les différents mécanismes que sont la division, la prolifération et la différenciation cellulaire. Tout dérèglement dans ces procédés peut mener à une prolifération cellulaire incontrôlée ou à l'absence de mort cellulaire, et donc à un phénotype malin pour une cellule à l'origine normale (Argyle, Khanna, and Giancristofaro 2020).

Le terme tumeur est communément utilisé pour décrire une masse néoplasique, mais ne l'est pas forcément. La néoplasie, bénigne ou maligne, est définie par l'absence de réponse aux mécanismes de contrôle vus dans le paragraphe précédent. Pour faire simple, les maladies liées à des tumeurs bénignes ont un faible taux de mortalité même si elles peuvent causer des dégâts locaux. On parle de cancer lors de néoplasies malignes. Elles, au contraire, sont plus agressives vis-à-vis des tissus et mènent bien souvent à la mort en l'absence de traitement. Bien sûr, il existe des exceptions à cette règle. Ainsi on peut définir le cancer comme la prolifération d'une population de cellules clonales en l'absence de réponse aux mécanismes de contrôle (Kamstock, Russell, and Powers 2020). Les tumeurs peuvent se développer à partir de n'importe quel tissu, il en existe donc de nombreux et différents types. Le cancer est à différencier de l'hyperplasie qui répond à ces mécanismes de contrôle ; de la métaplasie qui est la différenciation anormale de cellules dans un tissu, en cellules d'un autre tissu ; de la dysplasie qui est un développement anormal d'un tissu ; de l'anaplasie qui est une perte de différenciation ou une différenciation atypique.

Le modèle séquentiel « initiation, promotion, et progression » de mutations est un modèle simpliste et imparfait du cancer mais permet de comprendre son apparition (Withrow, Vail, and Page 2013). Selon ce modèle, un premier élément (l'initiation) apporte, à la cellule pré-cancéreuse, un potentiel de réplication illimité ou un avantage de croissance ou de survie par rapport aux autres cellules de son environnement. Cet élément n'est pas suffisant pour générer un cancer car la cellule est encore contrôlée par des facteurs environnementaux. Un deuxième élément (la promotion) apporte la capacité de s'affranchir de ces facteurs et donc mène à la formation d'une tumeur. Un troisième élément (la progression) apporte le potentiel

malin à la cellule, comme la capacité d'invasion, de détruire les tissus ou de métastaser. Ces éléments sont constitués le plus souvent de plusieurs mutations qui agissent ensemble, mais il peut aussi exister des formes épigénétiques ou hormonales.

B. Mécanisme

Le cycle cellulaire est un procédé régulé par lequel chaque cellule complète la réplication de son ADN avant d'entrer en phase de division. Pendant tout son déroulement, la cellule répond à des signaux environnementaux et de croissance. La composante stimulante provient d'éléments produits lors du cycle cellulaire, alors que le passage de la cellule par des points de contrôle va jouer un rôle inhibiteur. La réplication de l'ADN est indispensable et va être réalisée sous le contrôle d'enzymes de réparation de l'ADN. Nous allons voir comment tous ces éléments interagissent.

1. Division cellulaire normale

Dans un organisme pluricellulaire, toute cellule vieillit et avance irrémédiablement vers la mort. Il est donc évident que la division cellulaire est indispensable à la survie de l'organisme. Le processus de division des cellules somatiques nécessite deux mécanismes que sont la mitose et la cytokinèse. La cytokinèse est la division du cytoplasme. La mitose est la division du noyau. Elle est précédée de l'interphase, période de duplication de l'ADN, qui est marquée par une production intense d'ARN, de protéines et de lipides. L'alternance de phase de mitose et de cytokinèse forme ce que l'on appelle le cycle cellulaire. (Argyle, Khanna, and Giancristofaro 2020)

Le cycle cellulaire dure approximativement entre douze et vingt-quatre heures (fig 1). Avant d'être capable de se diviser, une cellule doit dupliquer son ADN (Argyle, Khanna, and Giancristofaro 2020). Cela se déroule lors de l'interphase qui regroupe les phases G1, G2 et S. C'est la plus longue phase du cycle au cours de laquelle l'ADN est répliqué puis compacté en chromosomes à deux chromatides, réunis par leur centromère. La phase M est la phase de mitose, qui commence alors. La première étape de la mitose est la prophase. Pendant cette phase la membrane nucléaire s'efface, les fuseaux mitotiques, qui serviront à séparer les chromosomes en deux groupes identiques, se mettent en place depuis les centrioles situés chacun à un pôle de la cellule. La métaphase est la deuxième étape. Durant cette phase, les fibres du fuseau mitotique se fixent sur les chromosomes et les alignent dans le plan équatorial de la cellule. L'anaphase est marquée par la séparation des chromosomes au niveau de leur centromère et leur attraction aux pôles de la cellule par les fibres du fuseau mitotique. La dernière étape de la mitose est la télophase pendant laquelle les membranes nucléaires se reforment autour des deux groupes de chromosomes. S'en suit alors la cytokinèse ou séparation des cytoplasmes pour former des cellules clonales. S est la phase de synthèse. G1 et G2 sont des phases de préparation de l'ADN principalement.

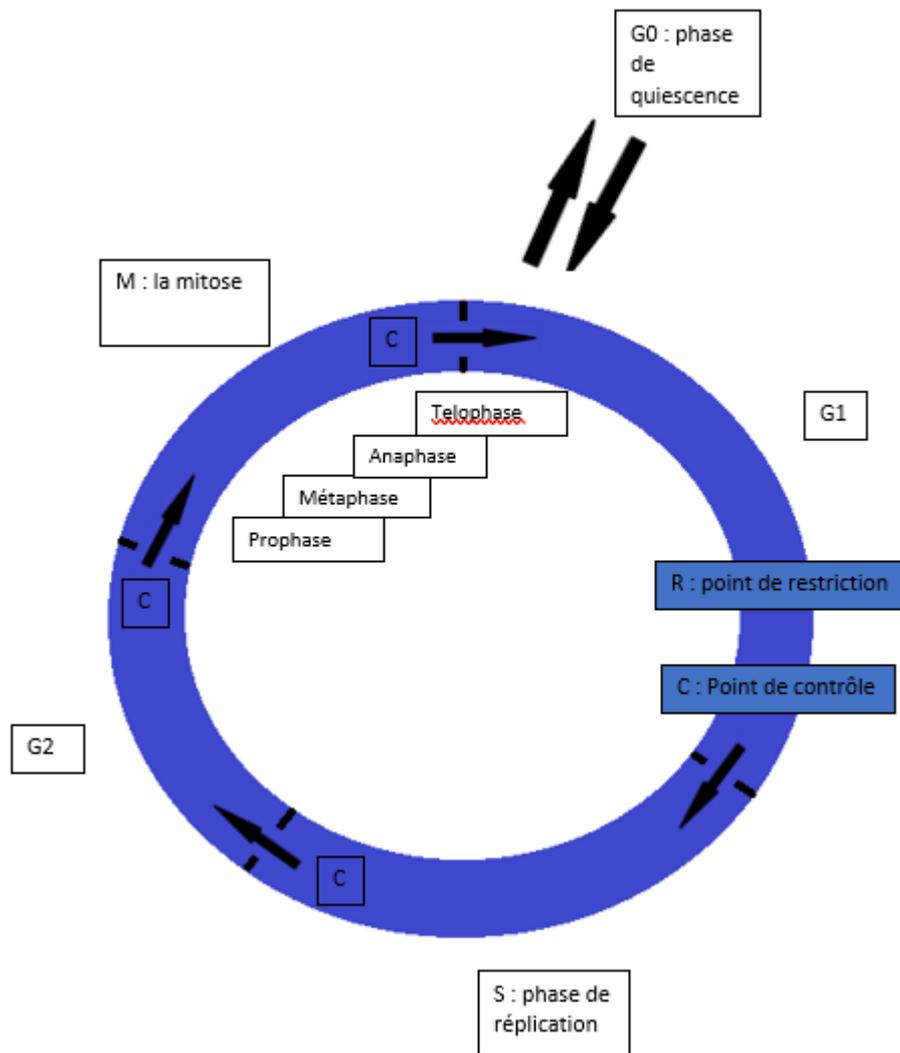


Figure 1 : Le cycle cellulaire. D'après (Conklin 2004)

Les cellules non prolifératives, arrêtés dans le cycle entre la phase M et la phase S, sont dites en phase G0. C'est le cas de la majorité des cellules d'un organisme pluricellulaire. La présence de facteurs de croissance ou d'adhésion cellulaire stimulent la cellule à entrer en multiplication. Au cours de la phase G1, la cellule est sensible aux signaux mitogéniques. Il existe un point de restriction, nommé R, au cours de la phase G1. Une fois ce point dépassé, la cellule devient autonome dans la réalisation de sa division.

Avant d'entrer dans le cycle cellulaire, les cellules reçoivent des informations de leur environnement, les amenant à proliférer ou non. La progression d'une cellule dans le cycle cellulaire dépend de protéines, les kinases cycline-dépendantes (CDK). L'activité des CDK dépend de leurs liaisons à des cyclines et des inhibiteurs spécifiques. La liaison à une cycline va activer la CDK tandis que la liaison à un inhibiteur va l'inactiver. La quantité de CDK reste constante, c'est la concentration en cyclines et en inhibiteurs qui varie d'une phase à l'autre du cycle. L'activation du complexe cycline/CDK requière qu'il soit phosphorylé par la kinase CDK-activatrice (Argyle, Khanna, and Giancristofaro 2020).

En G1 après stimulation mitogénique du cycle cellulaire, les premières protéines dont la production est induite sont les cyclines D qui vont activer les CDK4 et 6. La formation de ce complexe va permettre la phosphorylation d'une protéine, la protéine rétinoblastome. L'état de phosphorylation de cette protéine sert de régulateur dans la progression de G1 et permet le passage du point R. Au début de la phase S, les cyclines E et D sont détruites et laissent place aux cyclines A qui forment des complexes avec les CDK1 et 2. C'est cette association qui va permettre le bon déroulement de la phase S ainsi que l'entrée en phase M. Durant cette phase, la régulation est faite par les CDK1 associées aux cyclines A et B. Toutes ces régulations vont permettre de contrôler le passage d'une cellule dans le cycle cellulaire, ce sont aussi des anomalies lors de ces régulations qui vont aboutir au développement d'un cancer. (Argyle, Khanna, and Giancristofaro 2020)

2. Les mécanismes de réparation de l'ADN

La réaction de la cellule aux dommages de l'ADN

Lors de dommages cellulaires, comme des radiations ou un manque d'oxygène par exemple, les cellules normales ont la capacité de stopper leur cycle cellulaire ou d'entrer en mort programmée. Cela passe par la présence de points de contrôle dans le cycle cellulaire. Les différents points de contrôle s'effectuent : en G1 en cas de dommages sur l'ADN ; en phase S si la réplication s'est mal déroulée ou s'il y a trop d'altérations de l'ADN ; et en G2/M pour vérifier l'état de l'ADN après compaction. L'un des points de contrôle le mieux étudié est celui en G1, médié par la protéine p53 qui est tumeur suppressive et joue donc un rôle important dans la stabilité génomique. Dans les cellules normales, la durée de vie de p53 est courte. En réponse au stress, la p53 est phosphorylée, ce qui la rend plus stable et permet la transcription de différentes protéines. La conséquence de cette activation pour la cellule est l'arrêt du cycle cellulaire ou si la cellule est irrémédiablement endommagée, l'apoptose. Ce mécanisme de défense permet, lorsque cela est possible, la réparation de l'ADN (Argyle, Khanna, and Giancristofaro 2020).

L'apoptose

L'apoptose est à différencier de la nécrose. En effet, la nécrose apparaît lorsqu'il y a un manque d'éléments nécessaires au maintien cellulaire et se caractérise par un gonflement et une lyse cellulaire. L'apoptose est la mort cellulaire programmée, elle est mise en place physiologiquement lors de renouvellement cellulaire ou lors de maladie, et est caractérisée par un rétrécissement cellulaire et une fragmentation, suivis d'une phagocytose. L'apoptose est donc un mécanisme permettant d'éliminer les cellules irrémédiablement endommagées.

3. La genèse de la cellule cancéreuse

Certains gènes, qui n'ont pas de potentiel de transformation dans leur état d'origine, mais dont l'altération peut mener à la malignité, sont appelés proto-oncogènes. Leurs formes mutées à la suite d'évènements somatiques possèdent ce potentiel malin et sont appelées oncogènes. La plupart des proto-oncogènes sont des éléments déterminants dans la régulation de la croissance cellulaire ou la prolifération. On peut les classer selon leur mode d'action en facteurs de croissance, récepteurs aux facteurs de croissance, protéines kinases, transducteurs de signal ou protéines nucléaires et facteurs de transcription.

Les facteurs de croissance agissent sur les cellules par le biais de récepteurs membranaires. Leur production par une cellule non productrice dans des conditions normales ou leur surproduction peuvent participer à la carcinogenèse. Les récepteurs aux facteurs de croissance transmettent un signal mitogénique à la cellule. L'altération de la structure de ces récepteurs peut modifier le signal transmis et ainsi contribuer à la carcinogenèse. Les protéines kinases fonctionnent de la même manière que les récepteurs membranaires mais sont situées sur la face interne de la membrane plasmique. Elles jouent un rôle important dans la transmission de signaux. Des changements structurels de ces protéines peuvent mener à une augmentation de leur activité et ainsi avoir un impact important sur la cellule. Les protéines nucléaires et les facteurs de transcription participent au contrôle de l'expression des gènes qui peuvent avoir un rôle dans la prolifération cellulaire et donc participer à la carcinogenèse.

L'avènement de la technologie de l'ADN recombinant a permis aux scientifiques de découvrir un certain nombre de mécanismes par lesquels les produits normaux des proto-oncogènes peuvent être perturbés pour produire une division cellulaire incontrôlée. La conversion d'un proto-oncogène en oncogène est le résultat d'événements somatiques dans le matériel génétique du tissu cible. A l'inverse des gènes suppresseurs de tumeur, les oncogènes une fois activés sont dominants sur l'allèle sauvage. Il suffit donc d'un seul allèle muté pour obtenir un phénotype malin. Il existe quatre mécanismes par lesquels un oncogène peut être activé : la translocation déplace le proto-oncogène d'un chromosome à un autre et peut donc le modifier ; l'amplification est l'augmentation du nombre de copies du même gène par divers mécanismes et est probablement le mécanisme le plus courant d'activation ; la mutation ponctuelle est la modification d'une seule base de l'ADN et peut mener à la production de protéines anormales ; une insertion virale peut avoir lieu dans le proto-oncogène. (Argyle, Khanna, and Giancristofaro 2020)

4. Les caractéristiques de la cellule cancéreuse

Il est difficile de définir ce qu'est une cellule cancéreuse. Elles sont généralement reconnues par leurs caractéristiques phénotypiques, c'est-à-dire des modèles de croissance anormaux ainsi qu'une absence de réponse aux signaux contrôlant la croissance et l'apoptose. Bien que les mécanismes impliqués dans le développement de tumeur et les tissus à l'origine des tumeurs soient divers et variés, on arrive à les classer selon les trois types suivants (Argyle, Khanna, and Giancristofaro 2020) :

- Les tumeurs bénignes peuvent apparaître dans n'importe quel tissu et ont une croissance locale, elles ne métastasent pas mais peuvent avoir des conséquences cliniques locales comme dans le cas des tumeurs cérébrales.
- Les tumeurs *in situ* sont des petites tumeurs apparaissant dans l'épithélium sans être invasives des tissus sous-jacents.
- Les cancers sont des tumeurs malignes capables d'invasion locale des tissus ou de métastaser.

La présence d'un carcinogène ne conduit pas immédiatement à la production d'un cancer. Cet agent est responsable de l'initiation, une étape rapide, altérant le matériel

génétique. Alors rentrent en jeu les mécanismes de réparation cellulaire, qui, s'ils ne sont pas menés à bien, peuvent promouvoir une cellule au phénotype malin, c'est la progression. À l'instar de la phase d'initiation, la phase de progression peut être très longue, parfois même plus que la durée de vie de l'animal.

Ainsi plusieurs mutations génétiques sont nécessaires à la transformation cancéreuse. On considère généralement qu'il en faut au minimum cinq ou six (Withrow, Vail, and Page 2013). Chaque gène étant régulateur de multiples voies en interactions, des mutations impliquant des gènes différents peuvent mener aux mêmes phénotypes cancéreux et inversement. Les tumeurs étant des tissus, un des facteurs prédominants dans leur comportement est leurs interactions avec leur environnement. Les éléments nécessaires à la transformation cancéreuse incluent l'autosuffisance en signaux de croissance, l'insensibilité aux signaux anti-croissance, la capacité d'échapper à l'apoptose, le potentiel réplicatif illimité, l'angiogenèse soutenue, et la capacité d'envahir les tissus et de produire des métastases.

La dérégulation des signaux de communication intracellulaire

Dans les cellules normales, des signaux sont générés qui commencent à l'extérieur de la cellule et sont transmis par le cytoplasme au noyau, régulant la croissance cellulaire, la différenciation, la survie et la mort. Plusieurs composants des voies de transduction du signal cellulaire sont généralement dérégulés dans les cellules cancéreuses, entraînant une croissance cellulaire incontrôlée et contribuant ainsi à la cancérogénèse (D. Vail, Thamm, and Liptak 2019). Les cellules reçoivent une multitude de signaux de leur environnement provenant de facteurs de croissance, de cytokines, de cellules adjacentes et de matrice extracellulaire, entre autres, qui sont continuellement traitées au fil du temps pour déterminer le devenir des cellules. Ces signaux influencent la fonction cellulaire en favorisant l'induction ou la répression de l'expression génique, en changeant le statut des protéines essentielles à la régulation du cycle cellulaire, et moduler le génome lui-même par des changements épigénétiques dans le but ultime de maintenir l'homéostasie cellulaire. Le grand développement des connaissances sur les voies de signalisation intra et intercellulaires a permis de mieux comprendre certains des facteurs de développement tumoral. Ainsi, on a notamment décrit la voie des kinases. Les kinases utilisent de l'ATP pour phosphoryler différentes protéines (y compris elles-mêmes). Lorsqu'elles agissent sur des tyrosines, on parle de Tyrosine kinases (TK). Les récepteurs TK sont des TK exprimées à la surface des cellules. Les kinases sont impliquées dans la différenciation cellulaire notamment par le biais du récepteur vasculaire endothélial de croissance (VEGRF), du récepteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) et du récepteur au facteur de croissance des fibroblastes (FGFR). Ces facteurs sont impliqués dans l'angiogénèse, élément indispensable à la croissance tumorale (Londhe, Gutwillig, and London 2019)

Autosuffisance en signaux de croissance

Afin de permettre la transformation cancéreuse, la cellule doit être capable de proliférer de façon chronique et soutenue. La croissance et la prolifération de la cellule normale utilisent des signaux moléculaires. Ceux-ci sont transmis au noyau cellulaire par la liaison de ces molécules à des récepteurs spécifiques, la diffusion de facteurs de croissance, les composants de la matrice extracellulaire et les interactions avec les cellules voisines. Les

proto-oncogènes sont des gènes qui régulent la production de protéines et de peptides stimulant la croissance. Lorsqu'une mutation atteint l'un de ces gènes favorisant ainsi la prolifération cellulaire, on les nomme alors oncogènes (Withrow, Vail, and Page 2013). Généralement ces mutations mènent à l'apoptose, mais certains événements peuvent permettre la survie de la cellule. La plupart des oncogènes agissent en copiant les signaux de croissance normaux. La cellule tumorale devient alors auto-suffisante en ces signaux. Le dérèglement de ces signaux permet à la cellule de progresser dans le cycle cellulaire, de grandir en taille et de changer de métabolisme ce qui entraîne une meilleure survie de la cellule dans son milieu. La cellule peut obtenir l'autosuffisance en signaux de croissance par quatre voies différentes. Elle peut produire le ligand des facteurs de croissance directement ou un autre métabolite de la voie en aval des récepteurs. Elle peut induire sa production par les cellules stromales, augmenter la concentration en récepteurs membranaires à la surface cellulaire la rendant hypersensible au ligand. Il peut y avoir une altération des récepteurs normalement présents les rendant indépendants du ligand. Il peut aussi y avoir une altération du contrôle négatif qui diminue la prolifération cellulaire.

Insensibilité aux signaux anti-croissance

Le deuxième élément nécessaire à la transformation cancéreuse est le contournement des mécanismes qui régulent négativement la prolifération cellulaire. On nomme gènes suppresseurs de tumeur les gènes qui régulent cette voie. Dans plus de 50% des cas de cancers, il existe une perte de fonction d'un gène suppresseur de tumeur. Ces gènes produisent les signaux stoppant la croissance et contrebalancent l'activité des proto-oncogènes. Les signaux anti-croissance provenant de l'environnement cellulaire permettent le maintien de l'homéostasie de la cellule. Ces signaux utilisent des récepteurs à la surface cellulaire ainsi que des inhibiteurs fixés à la surface des autres cellules et dans la matrice extracellulaire. Par exemple, les cellules hématopoïétiques utilisent le contact entre elles pour réguler l'hématopoïèse et son intensité. Les cellules non-hématopoïétiques, au contraire, entrent en quiescence lorsqu'elles sont en contact avec leurs voisines. Une autre méthode d'évasion aux signaux anti-croissance est d'échapper à l'inhibition de contact. Le contact cellulaire chez la majorité des cellules est un signal inhibiteur de la prolifération cellulaire. L'absence de ces signaux entraîne donc une expansion indéfinie du tissu. (Withrow, Vail, and Page 2013)

Echappement à la mort cellulaire programmée

Chez les pluricellulaires, la mort cellulaire, ou l'apoptose, est le destin de toute cellule. Le maintien d'une cellule en vie dépend de facteurs environnementaux ainsi que l'apport de métabolites nécessaires au fonctionnement cellulaire. Par exemple, les cellules de la moelle osseuse déclenchent leur apoptose quand la concentration en facteurs de survie, produits par les cellules souches, diminue ou qu'il y a une défaillance dans la bioénergétique cellulaire, comme lorsque les nutriments viennent à manquer. Il en est de même pour les cellules tumorales, leur croissance dépend de leur capacité à se multiplier, mais aussi du nombre de cellules entrant en apoptose. Cela fait de l'échappement à l'apoptose une caractéristique essentielle de toute cellule cancéreuse. Par ailleurs, il existe des vésicules, appelées autophagosomes, capables de fusionner avec les lysosomes. C'est l'autophagie, une autre voie

de mort cellulaire. Les cellules cancéreuses dévient ce mécanisme pour utiliser les autophagosomes pour leur propre métabolisme énergétique, et ainsi peuvent survivre dans l'environnement de stress que représente la plupart des tumeurs. Le troisième mécanisme de mort cellulaire est l'anoikis. Celui-ci intervient lorsque le contact cellulaire ou le contact avec la matrice est perdu. Lors d'échappement à cette voie de mort cellulaire programmée, le corps essaye de détruire la cellule en question par la voie inflammatoire. Il existe donc de nombreuses manières pour la cellule cancéreuse d'échapper à l'apoptose. Les cellules cancéreuses peuvent acquérir cette résistance de nombreuses manières mais la plus commune est la perte de fonction de la protéine suppressive de tumeur P53 qui peut être mutée, séquestrée ou inactivée. (Withrow, Vail, and Page 2013)

Potentiel de réplication illimité

Le nombre de réplifications dont est capable une cellule normale est régulé, et est appelée la limite de Hayflick. Ce nombre est défini par la longueur des télomères de l'ADN, en effet ceux-ci sont constitués d'une succession de la même séquence d'ADN dont la taille diminue à chaque division cellulaire. Lorsque les télomères sont « érodés », la cellule reste fonctionnelle mais perd sa capacité à se multiplier. Pour soutenir une multiplication, les cellules doivent être capables de maintenir la taille de leurs télomères, cela se fait via des télomérases qui vont maintenir l'intégrité des télomères. La plupart des cellules cancéreuses ont cette capacité, ce qui leur permet d'être immortelles. (Withrow, Vail, and Page 2013)

Angiogenèse

Pour qu'une tumeur solide puisse se développer au-delà de quelques millimètres, elle doit être approvisionnée en sang afin d'être suffisamment alimentée de nutriments et d'oxygène d'éliminer les déchets. Induire l'angiogenèse est une caractéristique de la progression du cancer, mais l'angiogenèse est également un aspect important de la physiologie normale et de la pathologie transitoire, par exemple dans la cicatrisation des plaies, et est étroitement régulée. (D. Vail, Thamm, and Liptak 2019)

Un grand nombre de facteurs de croissance proangiogéniques et de voies de signalisation favorisent le processus de croissance des vaisseaux sanguins. De même, les inhibiteurs de l'angiogenèse peuvent être exprimés pour soutenir l'expansion du vaisseau et maintenir l'équilibre angiogénique. L'effet net dépend de cet équilibre relatif, qui est orienté vers la promotion de l'angiogenèse pendant la croissance tumorale. Les interventions thérapeutiques visent à faire pencher la balance vers l'inhibition de l'angiogenèse. Fait important, les vaisseaux produits pour soutenir la croissance tumorale sont très différents de la vascularisation normale. Les vaisseaux tumoraux sont caractérisés par une porosité et une couverture éparse de l'endothélium par des composants muraux structuraux, tels que les péricytes. Ces anomalies inhérentes aux vaisseaux tumoraux contribuent à la mauvaise perfusion et à la pression élevée du fluide interstitiel qui sont des caractéristiques importantes du microenvironnement tumoral. (D. Vail, Thamm, and Liptak 2019)

L'angiogenèse « classique » se produit par la germination de nouveaux vaisseaux à partir du système vasculaire existant. La formation de nouveaux vaisseaux sanguins se fait à partir des populations de cellules progénitrices dérivées de la moelle osseuse qui répondent

aux signaux proangiogéniques produits localement. De nombreux types de cellules qui proviennent de la moelle osseuse, y compris les cellules progénitrices endothéliales en circulation, peuvent contribuer à l'angiogenèse tumorale en se déplaçant vers les sites tumoraux et en s'incorporant dans les parois des vaisseaux existants. Enfin, dans certaines circonstances, les cellules cancéreuses peuvent aussi accéder à un approvisionnement en sang par d'autres moyens que la germination de nouveaux vaisseaux. Dans certains environnements de tissus hautement vasculaires, les cancers peuvent utiliser la cooptation vasculaire pour se développer le long des vaisseaux sanguins existants, ce qui peut finalement conduire au collapsus des vaisseaux à mesure que la tumeur se développe. Dans d'autres contextes, les cellules cancéreuses peuvent produire des canaux microvasculaires qui conduisent le fluide à travers un réseau de cellules tumorales alignées dans un processus connu sous le nom de mimétisme vasculogénique. Les apports relatifs de l'angiogenèse classique, de la contribution des cellules progénitrices endothéliales, de la cooptation vasculaire et du mimétisme vasculogénique sont probablement dépendante du type de cellules cancéreuses, de leur environnement tissulaire, et du stade. Tous ces pouvant évoluer à mesure que la masse tumorale augmente et devient plus hétérogène et résistante à la thérapie. (D. Vail, Thamm, and Liptak 2019)

En plus des vaisseaux sanguins, les lymphatiques sont des composants importants du microenvironnement tumoral et une caractéristique importante de l'homéostasie tissulaire, de l'immunosurveillance et une passerelle vers la propagation métastatique. La régulation de la croissance des vaisseaux lymphatiques est physiologiquement similaire en principe à celle des vaisseaux sanguins, et donc ciblant la lymphangiogenèse peut également représenter une stratégie de traitement attrayante en oncologie clinique digne de la recherche ciblée. (D. Vail, Thamm, and Liptak 2019)

Instabilité génomique

Lors de l'analyse du génome d'une cellule cancéreuse, on observe souvent de nombreuses anomalies de l'ADN, en nombre de bases, en structure mais aussi en nombre de chromosomes, et cela même lors de stades précoces. Même si on peut incriminer la division cellulaire rapide, il existe d'autres mécanismes comme nous le montrent les télomérases que nous avons évoquées plus tôt. Cela a fait naître la théorie selon laquelle la plupart des tumeurs acquerraient une instabilité génomique pendant la phase de prolifération intensive qu'est la croissance tissulaire, mais qu'elles ne deviendraient cancéreuses que plus tard à la faveur de mutations permettant la transformation. (Withrow, Vail, and Page 2013)

La plupart des caractéristiques des cellules cancéreuses sont acquises par mutation, amplification ou translocation, mais les mécanismes de réparation de l'ADN rendent le processus de mutation aléatoire inopérant dans la transformation cancéreuse. Ainsi, les défauts affectant les mécanismes de réparation de l'ADN, la perte d'ADN télomériques menant à une instabilité caryotypique et à des changements chromosomiaux, et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur, seraient le support de l'instabilité génomique. L'instabilité génomique ainsi que l'environnement d'inflammation chronique vont soutenir et apporter les éléments nécessaires à l'acquisition du phénotype cancéreux. La compréhension de ces mécanismes est primordiale dans la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques (Argyle,

Khanna, and Giancristofaro 2020). La recherche d'une cure contre le cancer n'est malgré cela pas aisée, à cause, entre autres, de l'hétérogénéité tumorale, de l'évolution tumorale permanente ainsi que de la contribution du micro-environnement qui est l'une des voix de développement thérapeutique actuel, comme les anti-EGF et l'inhibition du métabolisme du glucose par exemple.

L'inflammation associée aux tumeurs

On observe une infiltration des tumeurs par des cellules inflammatoires et immunitaires. On considérait classiquement cela comme une tentative d'éradiquer la tumeur par le système immunitaire. Mais il est évident aujourd'hui que l'inflammation participe à la croissance tumorale en apportant des facteurs activant la croissance ou l'angiogenèse, limitant la mort cellulaire, favorisant l'infiltration ou la capacité à métastaser, mais aussi des produits mutagènes tels que les radicaux oxygénés. Les mécanismes de l'inflammation favorisant et retardant la progression tumorale ne sont pas encore clairement différenciés, mais il est clair que certains contribuent à la croissance tumorale. (Withrow, Vail, and Page 2013)

Modification du métabolisme énergétique

Certaines cellules cancéreuses reprogramment le métabolisme énergétique, c'est-à-dire qu'elles utilisent préférentiellement la voie anaérobie, cela leur permet de produire de l'énergie même avec peu d'oxygène. Il semble que toutes les cellules d'une même tumeur n'utilisent pas cette voie. Certaines le font et d'autres utilisent une voie consommatrice de lactates. Ainsi la tumeur peut créer un environnement énergétique qui lui est très favorable. (Withrow, Vail, and Page 2013)

Echappement à la destruction par le système immunitaire

Le système immunitaire forme et maintient une barrière immunosuppressive autour des tumeurs. Cela aiderait à limiter le développement tumoral et métastatique. Ainsi les cellules tumorales faiblement antigéniques présenteraient un avantage de survie relativement aux cellules fortement antigéniques.

Étant donné que le cancer peut se développer chez les personnes immunocompétentes, il est clair que les cellules tumorales sont capables d'éviter la reconnaissance par le système immunitaire. Ceci est accompli par divers mécanismes qui impliquent à la fois des changements dans les cellules tumorales elles-mêmes et des façons dont la tumeur et l'environnement stromal de la tumeur peuvent manipuler le système immunitaire et prévenir l'immunité antitumorale. Ces mécanismes d'évasion immunitaire posent un défi important au développement d'immunothérapies efficaces. On peut citer notamment l'échec des cellules tumorales à activer le système immunitaire par l'expression de molécules immunosuppressives ou en n'étant pas reconnue par le système immunitaire, la suppression immunitaire active par les cellules dérivées de myéloïdes, l'induction des cellules T régulatrices par les tumeurs, l'altération de l'activation et de la fonction des cellules dendritiques ou la production de cytokines immunosuppressives. (Dow and Guth 2019)

Métastase et capacité d'invasion

Les phénomènes d'invasion et de métastase sont encore incomplètement compris. Le modèle utilisé le plus couramment propose une acquisition de ces capacités en plusieurs étapes : la capacité d'une cellule à quitter la tumeur primaire, à être déplacée par le sang ou la lymphe et enfin à s'installer dans le stroma, à une localisation qui lui est favorable, permet ainsi de recréer une nouvelle tumeur. L'étape déterminante de ce phénomène est la survie de l'embolie dans le sang et moins de 0,1% de la quantité initiale d'embolies survivent même pour les cancers les plus agressifs. (Withrow, Vail, and Page 2013)

Métastaser est défini comme la dissémination de cellules néoplasiques vers des tissus, situés à distance de la tumeur primaire, où elles prolifèrent et forment une nouvelle masse (Argyle, Khanna, and Giancrisofaro 2020). Deux classes de gènes ont été identifiées comme participant largement au phénomène de métastase, ce sont les gènes associés aux métastases et les gènes suppresseurs de métastases. Ces gènes ont des fonctions dans la migration cellulaire, l'invasion tissulaire et l'angiogénèse et sont subvertis dans l'acquisition de phénotype métastatique.

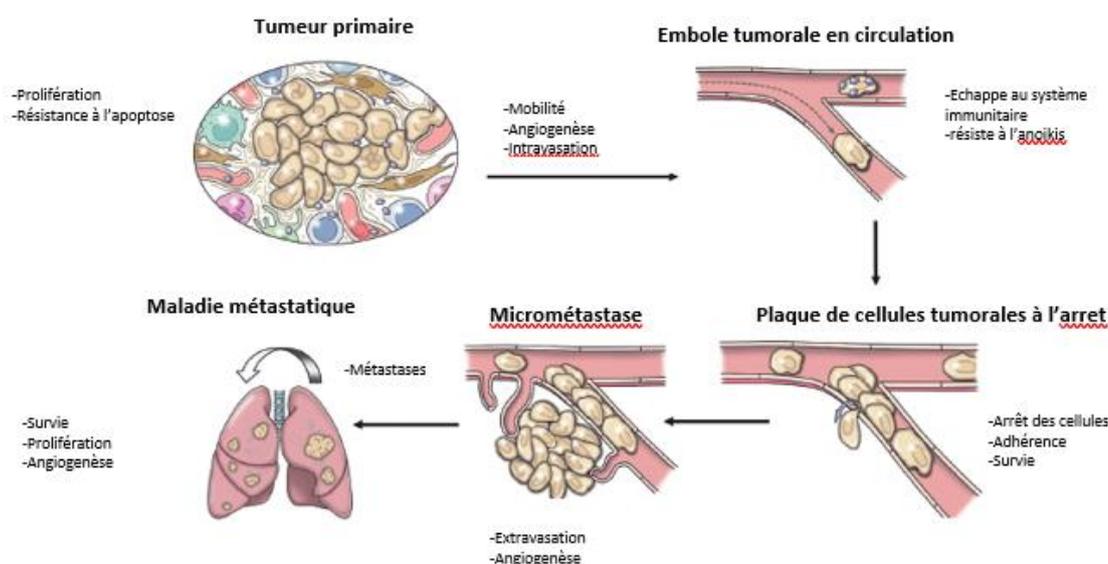


Figure 2 : Etapes nécessaires à la formation de métastase. D'après (Argyle, Khanna, and Giancrisofaro 2020)

La dissémination peut se faire par voie sanguine, lymphatique ou péritonéale. Le processus d'apparition de métastases est permis par la réalisation d'une série d'étapes (fig 2) : une cellule cancéreuse doit quitter la tumeur primaire, passer la membrane basale de la tumeur, passer entre ou à travers la couche de cellules épithéliales afin d'entrer dans la circulation, c'est l'intravasation. Une fois dans la circulation, la cellule doit survivre à l'anoikis, à la reconnaissance et destruction par le système immunitaire, et au stress physique. Dans ces conditions la cellule peut s'arrêter à distance de la tumeur primaire. L'anoikis est la mort cellulaire induite lors de perte de contact cellulaire ou perte de contact avec la matrice extra-cellulaire. Pour y échapper, la cellule peut surexprimer des protéines inhibitrices de l'anoikis et maintenir le contact cellulaire avec d'autres cellules, des cellules tumorales ou des cellules de l'hôte, comme les plaquettes ou les cellules inflammatoires. La cellule cancéreuse s'arrête,

soit passivement dans un petit vaisseau, soit activement via des récepteurs endothéliaux. Elle doit alors quitter la circulation sanguine et survivre dans l'environnement hostile que représente le tissu d'implantation. Après une dormance de longueur variable et souvent prolongée, la cellule reçoit, comme la tumeur primaire, des signaux de prolifération et d'angiogenèse, entre autres, qui vont permettre le développement de la métastase. (Argyle, Khanna, and Giancristofaro 2020)

C. La tumeur dans son environnement

En considérant les défenses naturelles des cellules face à une transformation maligne, et la capacité des cellules de réparer l'ADN ou d'initier une mort cellulaire, la transformation cancéreuse est un phénomène rare. Ce phénomène est permis par les mécanismes vus précédemment mais le concept de cancer ne peut être saisi en prenant en compte ces seuls aspects phénotypiques, le cancer est aussi défini par les interactions qu'il présente avec son environnement.

1. Microenvironnement tumoral

Il existe un flux d'informations bidirectionnel entre la tumeur et son microenvironnement permettant l'adaptation de la tumeur au sein de l'organisme (Argyle, Khanna, and Giancristofaro 2020). La tumeur est en réalité un système complexe composé de cellules cancéreuses, mais aussi de cellules de support qui contribuent au maintien de la population maligne et à la dissémination et la formation de métastases. Les principaux contributeurs de ce système sont : les cellules cancéreuses et les cellules souches cancéreuses, les cellules endothéliales, les péricytes, les cellules immunitaires et les fibroblastes associés aux tumeurs (fig 3).

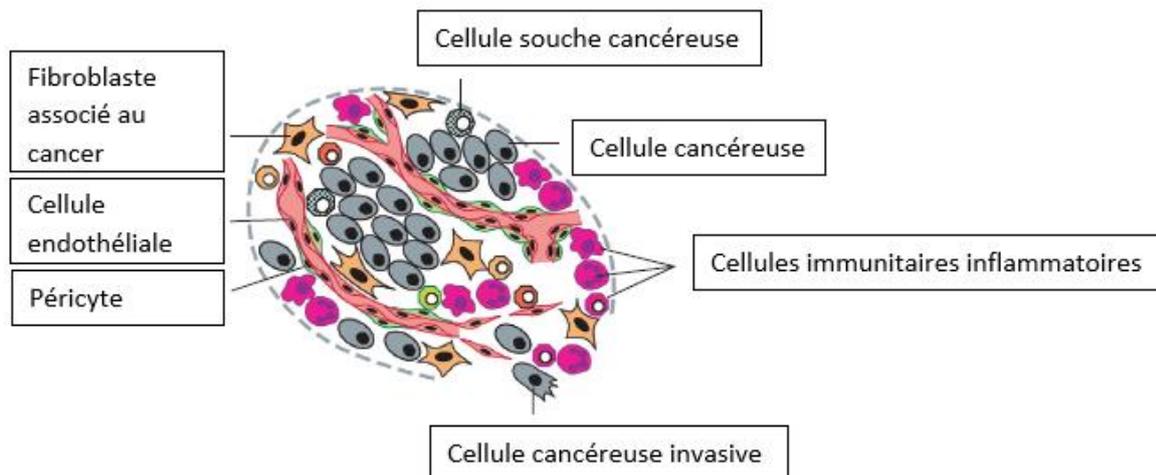


Figure 3 : Les cellules du microenvironnement tumoral. D'après (Withrow, Vail, and Page 2013)

Cellules cancéreuses et cellules souches cancéreuses

L'hétérogénéité des tumeurs est aujourd'hui bien établie. Ce qui l'est moins est la présence d'une structure hiérarchique, similaire à la plupart des organes, avec l'existence de

cellules souches cancéreuses qui forment la population fondatrice de la tumeur. Les propriétés fonctionnelles du SCC contribuent non seulement à la longévité, mais elles rendent également ces cellules plus résistantes aux médicaments de radiothérapie et de chimiothérapie, ce qui leur permet d'échapper aux effets de la chimiothérapie cytotoxique. (Hartley et al. 2019)

Cellules endothéliales et péricytes

La plus grande hétérogénéité est retrouvée dans le compartiment stromal. La plupart des cellules qui s'y trouvent sont des cellules endothéliales qui vont produire la vascularisation associée aux tumeurs. Les péricytes sont des cellules mésenchymateuses enroulées autour des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins. Ils sont les principaux supports de l'angiogenèse.

Cellules immunitaires et inflammatoires

L'inflammation chronique associée aux tumeurs est l'une des caractéristiques clef permettant l'acquisition de traits cancéreux. Les cellules du système immunitaire inné sont primordiales dans le maintien de l'environnement tumoral. Par exemple, certains macrophages aux phénotypes spécifiques peuvent renforcer la prolifération cellulaire, l'invasion et la néo-angiogenèse.

Fibroblastes

Les fibroblastes associés aux tumeurs servent principalement à la structure de la tumeur mais peuvent aussi participer à l'invasion, la prolifération et la néo-angiogenèse.

2. Communication tumorale

L'importance des différentes cellules composant le micro-environnement tumoral est difficile à estimer. Malgré cela, il existe un réseau complexe de communications entre et dans les cellules cancéreuses permettant le maintien du phénotype cancéreux, ainsi qu'entre les cellules et les composants du stroma des cellules cancéreuses. La population de cellules cancéreuses peut donc rétroagir sur les cellules stromales pour qu'elles supportent la croissance tumorale. (Argyle, Khanna, and Giancristofaro 2020). Les schémas de communication intra-cellulaires font appel à de multiples médiateurs protéiques qui sont, pour certains, des cibles potentielles de nouvelles stratégies thérapeutiques (Fig. 4) (Londhe, Gutwillig, and London 2019).

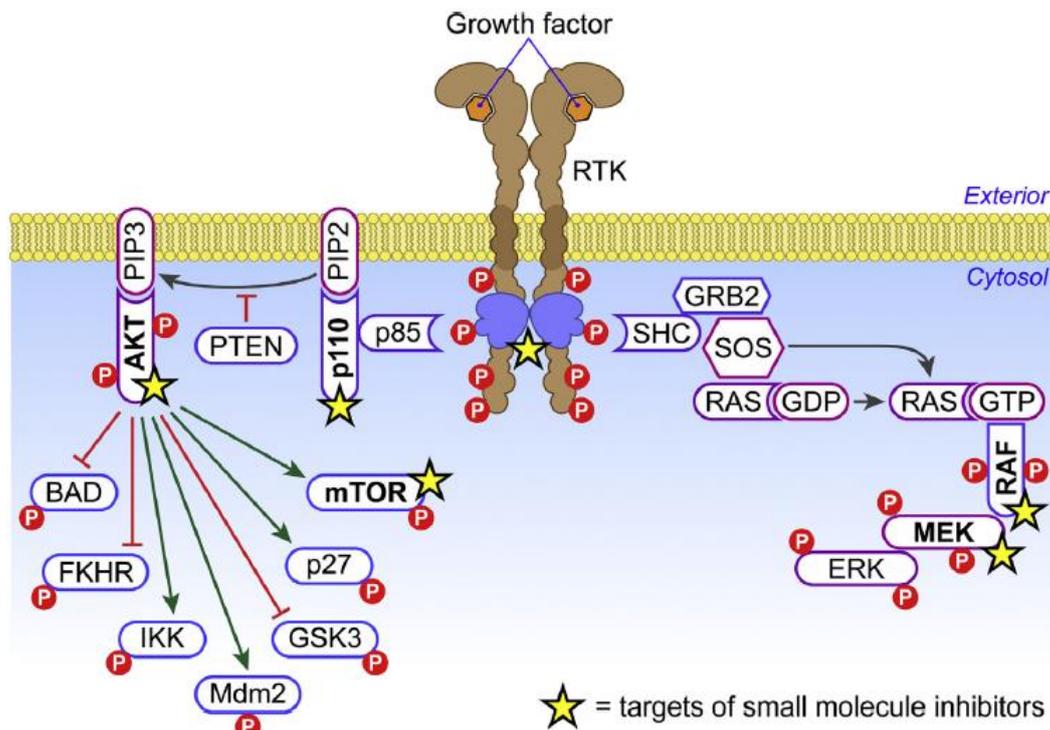


Figure 4 : Transduction des signaux cytoplasmiques. D'après (Londhe, Gutwillig, and London 2019) Rouge : arrêt, vert : activation

3. Gène et environnement

Le cancer est défini par l'accumulation de mutations génétiques, mais on sait aujourd'hui que des traits héréditaires peuvent avoir une forte influence sur l'épigénétique et sur l'environnement tumoral. Grace aux recherches on connaît maintenant de nombreuses anomalies particulièrement associées à certains cancers ainsi que la séquence génétique exacte de certaines tumeurs.

Même si elle est faible (5 à 10% chez l'homme), il existe une prédisposition génétique au cancer. Bien que l'hérédité de ces gènes soit récessive, certains syndromes possèdent une forte pénétrance, d'autres présentent des modèles d'hérédité dominants (Withrow, Vail, and Page 2013). Les homozygotes présentent une atteinte des gènes régulant la croissance cellulaire ce qui entraîne une mort embryonnaire. Les individus à risque sont donc tous hétérozygotes et chacune de leurs cellules porte un allèle défectueux. Ainsi la probabilité que son homologue de type sauvage soit inactivé dans une cellule de l'organisme est bien supérieure à la normale. Cela facilite grandement l'apparition de tumeur, on parle de perte d'hétérozygotie.

Comme vu précédemment, les mutations menant au cancer concernent un faible nombre de gènes, ces derniers appartiennent à un ensemble de gènes multifonctionnels et en interactions. Il n'est donc pas surprenant d'observer des cancers en apparence similaires et pourtant étant d'origines différentes, ainsi que le phénomène inverse. Le cancer est une maladie génétique même s'il n'est pas toujours héréditaire. Les tumeurs apparaissent à la suite d'accumulation de mutations qui permettent la prolifération et la croissance incontrôlée des cellules cancéreuses. L'exposition à des mutagènes environnementaux comme la fumée

de cigarette, les ultraviolets ou les rayons gammas peuvent être la cause de ces mutations. Mais l'environnement n'est pas seul à induire des mutations, ces mutagènes environnementaux sont indissociables de facteurs qui vont interagir avec eux de manières complexes et parfois imprévisibles et vont favoriser l'apparition de mutations et donc de cancer. On peut prendre comme exemple les radicaux libres d'oxygène ou l'enzyme de réplication de l'ADN qui réalise une erreur toutes les 1 à 10 millions de bases. Heureusement, certaines de ces mutations sont silencieuses et n'ont donc pas d'impact sur le fonctionnement cellulaire, mais d'autres vont atteindre des gènes suppresseurs de tumeur ou des proto-oncogènes.

La génétique intervient aussi lorsque l'on prend en compte la présence de phénotypes « mutationnels » dans lesquels les éléments de contrôle de la réplication et de la réparation de l'ADN sont plus sujet à faire des erreurs que la normale. Cela mènerait à une prédisposition aux cancers chez les personnes de ce phénotype et expliquerait la sensibilité aux cancers différente chez des individus appartenant au même environnement. Ce phénotype pourrait être héréditaire ou acquis. (Withrow, Vail, and Page 2013)

4. Nomenclature des tumeurs

La terminologie indique, pour chaque type de tumeur, l'origine de la tumeur ainsi que sa malignité ou bénignité (tab I). La difficulté vient du fait que les noms et sous-classifications peuvent changer au fur et à mesure que nous en apprenons, créant ainsi des confusions. (Kamstock, Russell, and Powers 2020)

Tableau I : Nomenclature des tumeurs communes en médecine vétérinaire. D'après (Kamstock, Russell, and Powers 2020)

Tissus ou cellule d'origine	Forme bénigne	Forme maligne
Epithéliale		
-Squameuse	Papillome des cellules squameuses	Carcinome des cellules squameuses
-Transitionnel	Papillome des cellules transitionnelles	Carcinome des cellules transitionnelles
-Glandulaire	Adénome, cystadénome	Adénocarcinome
-A glandulaire	Adénome	Carcinome
Mésenchymateuse		
-Tissus fibreux	Fibrome	Fibrosarcome
-Tissus gras	Lipome	Liposarcome
-Cartilage	Chondrome	Chondrosarcome
-Os	Ostéome	Ostéosarcome
-Muscle lisse	Léiomyome	Léiomyosarcome
-Muscle squelettique	Rhabdomyome	Rhabdomyosarcome
-Cellule endothéliale	Hémangiome	Hémangiosarcome
-Mélanocytes	Mélanome bénin, mélanocytome	Mélanome malin, mélanosarcome
Hématopoïétique et lymphoréticulaire		
-Lymphocytes	-	Lymphome avec sub-classifications et formes leucémiques
-Cellules plasmiques	Plasmocytome cutané	Myélome multiple
-Macrophages	Histiocytome	Sarcome histiocytaire
-Thymus	Thymome	Thymome invasif
Cerveau		
-Cellule gliales	Astrocytome, Oligodendrogliome	Astrocytome, Oligodendrogliome
-Méninges	Méningiome	Méningiome malin
Gonades		
-Cellules germinales	Seminome, dysgerminome	Seminome, dysgerminome
-Cellules de soutien	Sertolinome, tumeur des cellules de la granulosa	Sertolinome, tumeur des cellules de la granulosa
-Cellules interstitielles	Leydigome, thècome, lutéome	Leydigome, thècome, lutéome

Les tumeurs d'origine épithéliale sont nommées adénome, papillome ou épithéliome lorsqu'elles sont bénignes tandis qu'elles sont appelées carcinome, ou adénocarcinome quand elles forment des glandes et des canaux, lorsqu'elles sont malignes. Les tumeurs bénignes d'origine mésenchymale sont indiquées par la présence du suffixe -ome après le nom du tissu d'origine, comme les fibromes et les ostéomes, mais ce suffixe peut aussi être utilisé pour désigner des tumeurs malignes, comme le mélanome malin ou le lymphome. Les tumeurs

malignes d'origine mésenchymale sont appelées sarcomes. La leucémie est une néoplasie maligne des cellules sanguines dans les tissus hématopoïétiques et souvent dans le sang. Il n'en n'existe pas de forme bénigne, même si l'on peut voir des réactions leucémoïdes qui sont non malignes et miment la leucémie. La nomenclature utilisée en médecine humaine peut souvent être exportée à l'animal, mais il arrive que des néoplasies ayant le même tissu d'origine soient trop différentes pour être classées de la même manière. (Kamstock, Russell, and Powers 2020)

D. Syndrome paranéoplasique

Les syndromes paranéoplasiques sont des altérations dans la structure et la fonction d'organes à distance de la tumeur. Ils peuvent être de formes diverses mais sont corrélés à la malignité de la tumeur. Ainsi, le bon traitement de la tumeur mène souvent à la disparition des syndromes paranéoplasiques. A l'inverse, la réapparition de syndromes paranéoplasiques après un traitement annonce une reprise de la tumeur et précède souvent sa réapparition clinique. Ces syndromes sont souvent les premiers signes de malignité. Leur appréciation et leur connaissance sont primordiales dans la détection précoce de cancer. Les causes de syndromes paranéoplasiques sont variables (tab II). Ils sont souvent dus à la production de molécules comme des hormones, des cytokines ou des peptides, relâchées dans la circulation sanguine pour agir à distance ou par réaction immunitaire croisée entre tissus normaux et néoplasiques. Il existe des syndromes paranéoplasiques reconnus autant chez l'animal que chez l'homme dont l'étiologie n'est pas connue. (Bergman 2013)

Tableau II : Syndromes paranéoplasiques et cancers associés. D'après (Bergman 2013)

Syndrome paranéoplasique	Cancer associé
Syndromes gastro-intestinaux :	
-Ulcération gastroduodénale	Tumeur des mastocytes, Gastrinome
-Cachexie	Multiplés tumeurs
Syndromes endocrinologiques :	
-Hypoglycémie	Insulinome, tumeur hépatique, tumeur salivaire, léiomyome, léiomyosarcome, lymphome, tumeur mammaire.
-Hypercalcémie	Lymphome, adénocarcinome des glandes apocrines des sacs annaux, myélome, tumeur de la parathyroïde, tumeur mammaire, thymome
Syndromes hématologiques :	
-Anémie	Multiplés tumeurs
-Leucocytose neutrophilique	Lymphome, multiple tumeurs
-Thrombocytopathie ou coagulopathie	Lymphome, hémangiosarcome, tumeur de la tyroïde, tumeur mammaire, carcinome inflammatoire
Syndromes cutanés :	
-Alopécie	Carcinome pancréatique félin
-Dermatofibrose nodulaire, nécrose ou pemphigus	Cystadénome rénal, glucagonome, lymphome
Syndromes rénaux :	
-Syndrome néphrotique	Multiplés myélomes, leucémie lymphocytaire
Syndromes neurologiques :	
-Myastenia gravis	Thymome, ostéosarcome
-Neuropathie périphérique	Insulinome
Syndromes divers :	
-Ostéopathie hypertrophique	Tumeur primaire du poumon, tumeur de l'œsophage, tumeur métastatique
-Fièvre	Multiplés tumeurs

E. Diagnostic

Tableau III : Critères de reconnaissance histologique des hyperplasies et masses tumorales. D'après (Kamstock, Russell, and Powers 2020)

Critère histologique	Hyperplasie	Néoplasie bénigne	Néoplasie maligne
Différentiation	Normale	Désorganisée, mais bien différenciée	Désorganisée et peu différenciée
Pléomorphisme cellulaire et nucléaire	Absent	Minimal	Modéré à marqué
Index mitotique	Variable mais généralement faible	Variable	Généralement élevé
Nucléoles	Normaux	Normaux	Larges et/ou multiples
Nécrose	Absente	Généralement minimale	De minimale à abondante
Démarcation tissulaire	Mélangé aux autres tissus	Expansif ou compressif	Invasif

L'évaluation des tissus par microscopie reste la technique diagnostique standard (tab III). L'histologie permet notamment de différencier les phénomènes tumoraux de l'hyperplasie ou de l'inflammation, mais elle permet aussi de préciser la malignité ou bénignité des tumeurs. Parfois le diagnostic définitif peut être difficile voire impossible, la réalisation d'un second prélèvement immédiatement ou après une période d'observation clinique peut être nécessaire. Les facteurs de pronostic positif sont : un faible taux de croissance, une mobilité de la masse par rapport aux tissus sous-jacents, une première chirurgie, des marges bien définies, une petite taille de la masse et un faible grade. Approximativement, 90% des cas peuvent être diagnostiqués par microscopie optique à l'aide de coloration Hémalum-Eosine. Les 10% restant nécessitent des procédés plus particuliers comme l'immunohistochimie, la cytométrie de flux ou la microscopie électronique, méthodes qui peuvent aussi être intéressantes afin de prédire le comportement d'une tumeur ou sa potentielle malignité.

1. Grade et stade

Pour certaines tumeurs, le grade peut être prédictif sur le comportement biologique de la tumeur. Les seules caractéristiques quantifiables et objectives, pouvant être quantifiées par comptage manuel, morphométrie informatisée ou par méthodes chimiques, sont l'index mitotique, le taux de nécrose et le nombre et la taille du ou des noyaux. Généralement, ces caractéristiques sont notées puis additionnées afin d'obtenir un score utilisé pour déterminer le grade. Cela est efficace, peu coûteux et ne nécessite pas de nouvelles technologies. Le système de grades n'est pas encore bien établi pour toutes les tumeurs, mais on peut évaluer le comportement biologique d'une tumeur à partir de son degré de différenciation. On associe donc les termes bien, modérément et faiblement différencié avec respectivement faible, moyen et haut grade. (Kamstock, Russell, and Powers 2020)

La taille de la tumeur, la profondeur d'invasion, la présence de métastases dans les nœuds lymphatiques régionaux ou à distance, sont autant d'informations utilisées pour définir le stade d'une tumeur. Ce dernier est défini par trois lettres, T pour la taille de la tumeur et sa capacité d'invasion, N pour l'implication des nœuds lymphatiques périphériques et M pour la présence de métastases à distance. Le stade ou le grade d'une tumeur ne sont bien sûr intéressants que s'ils sont corrélés au comportement biologique de la tumeur. (Kamstock, Russell, and Powers 2020)

2. Biopsie

Une biopsie est une procédure permettant d'obtenir un échantillon de tissu pour analyse histologique afin d'obtenir un diagnostic précis. L'interprétation de l'échantillon est délicate et dépend grandement de sa qualité. Si le diagnostic est erroné, toutes les étapes ultérieures le seront également (Ehrhart and Withrow 2013). Une biopsie correctement réalisée et interprétée est donc l'une des étapes les plus importantes dans la prise en charge d'un patient cancéreux. Non seulement le prélèvement doit être représentatif du tissu afin d'obtenir un diagnostic, mais en plus de cela il ne doit pas compromettre les éventuels traitements ultérieurs. (Farese and Withrow 2013)

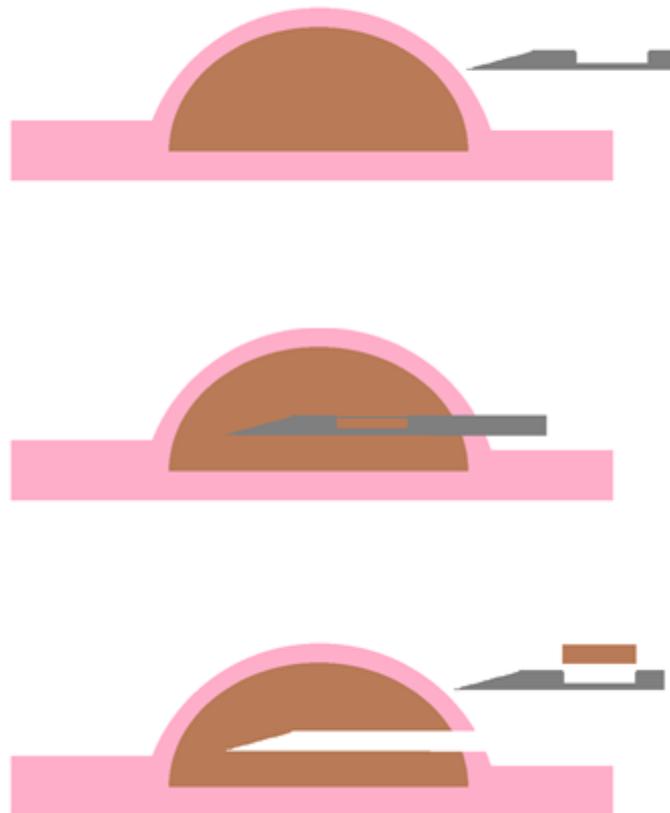


Figure 5 : Réalisation d'une biopsie à l'aiguille. D'après (Ehrhart and Withrow 2013)

Il existe de nombreuses techniques de biopsie, les plus utilisées sont la biopsie à l'aiguille (fig 5), au biopsie punch, incisionnelle ou excisionnelle. Le choix de la technique dépend de la localisation anatomique, du type de tumeur et des préférences du clinicien. On distingue deux catégories, les biopsies de pré-traitement, et la biopsie excisionnelle. La première est pratiquée afin d'obtenir des informations sur la tumeur avant un éventuel traitement. La biopsie excisionnelle est un moyen d'obtenir des informations sur la tumeur après le retrait chirurgical de la masse. La biopsie à l'aiguille fine est une méthode simple et rapide et est souvent la première étape du diagnostic, permettant d'aider à définir un stade. Cependant elle ne donne que des informations limitées et peut ne pas être équivoque pour le diagnostic. La biopsie excisionnelle est plutôt utilisée afin d'obtenir une représentation plus complète de la tumeur, de son grade, de son degré d'invasion et permet d'évaluer les marges de l'excision. La biopsie pré-traitement est indiquée lorsque la cytologie par aspiration fine est non-diagnostic, lorsque le traitement préconisé ou le choix du propriétaire va dépendre de la connaissance du type de tumeur ou de son grade, ou lorsque la tumeur est dans une zone difficile à reconstruire. A l'inverse, la biopsie pré-traitement est contre-indiquée lorsque la chirurgie pratiquée est identique quelle que soit son issue (ex : tumeur testiculaire), et lorsqu'elle est aussi risquée qu'un retrait total (ex : tumeur spinale). (Ehrhart and Withrow 2013)

II. Traitements et effets secondaires

Toutes les possibilités de traitements contre la maladie cancéreuse ne sont pas décrites ici, en effet celles-là pourraient à elles seules être le sujet d'une thèse. Nous avons décidé de rester concis et donc de décrire brièvement uniquement les principaux traitements existant ainsi que les évolutions en cours et les évolutions importantes que connaît cette thérapeutique aujourd'hui.

A. Chirurgie

La chirurgie est le pilier du diagnostic et du traitement de la plupart des tumeurs solides chez les petits animaux. Elle peut être utilisée comme thérapie unique dans certaines situations, mais il est souvent utilisé de concert avec des thérapies adjuvantes telles que la chimiothérapie et la radiothérapie. Il est essentiel que le chirurgien oncologue comprenne bien les principes de l'oncologie chirurgicale, la biologie du cancer et les rôles de la chirurgie, de la radiothérapie, de la chimiothérapie et des nouvelles thérapies dans le traitement de la néoplasie. Les méthodes de biopsie pour le diagnostic et la stadification sont souvent au moins en partie la responsabilité du chirurgien et peuvent avoir un impact considérable sur le résultat du patient. Un chirurgien qualifié a la capacité technique d'effectuer des interventions compliquées, la capacité de choisir la meilleure procédure qui complète un plan intégré de traitement du cancer est ce qui différencie un chirurgien généraliste d'un oncologue chirurgical. (Boston and Henderson 2014)

1. Indication de la chirurgie

La chirurgie excisionnelle est attractive pour de nombreux cliniciens car elle permet, en une seule étape, de réaliser un diagnostic et un traitement. Elle est rarement la meilleure première étape dans l'obtention d'un diagnostic, le risque étant d'avoir des marges chirurgicales incomplètes résultant soit en une récurrence locale, soit en un besoin de traitements supplémentaires. Il faut déterminer avant la chirurgie à quel point elle doit être agressive. Il est impératif de réaliser un diagnostic avant l'intervention. Bien souvent la meilleure voie est la biopsie. (Ehrhart and Withrow 2013)

Malgré cela, le retrait chirurgical d'une tumeur locale représente le meilleur traitement, en partie car il est souvent appliqué lors de tumeur locale de bas stade ou avec un faible potentiel métastatique. Pour cela, le chirurgien doit maîtriser l'anatomie, la physiologie, les méthodes de résection et de reconstruction de chaque organe, ainsi que les thérapies alternatives et adjuvantes. La chirurgie joue un rôle dans la prise en charge de nombreux patients cancéreux. Les indications de la chirurgie sont le diagnostic par résection totale, la réalisation de soins palliatifs, la cytoréduction de la tumeur, ou toute autre méthode pour améliorer ou compléter un autre traitement. (Farese and Withrow 2013)

2. Les caractéristiques du traitement chirurgical

La définition est indispensable pour les cliniciens parce que cette information a un impact sur la prise en charge pré- et postopératoire des patients. Les résultats de stadification ont également un impact sur l'intervention chirurgicale pratiquée sur un animal et aident à préparer le propriétaire à une thérapie adjuvante qui peut suivre le traitement chirurgical. (Matz 2015)

Afin de réaliser la chirurgie dans de bonnes conditions, le chirurgien a besoin de nombreuses informations. Il s'intéresse au type histologique de la tumeur, ses stade et grade, ses effets locaux et systémiques ainsi que ceux attendus à la suite du retrait, au caractère curable ou non de la tumeur, aux conséquences fonctionnelles et esthétiques, à la capacité du patient de subir une opération et aux alternatives possibles. L'imagerie avancée a grandement amélioré la capacité du chirurgien à localiser et à évaluer l'extension de nombreux cancers. Mais la palpation, l'évaluation de la mobilité et du comportement attendu reste indispensable. (Farese and Withrow 2013)

La première chirurgie réalisée est celle qui a le plus de chances d'être curative. À cela sont données deux explications :

- Une tumeur qui n'a pas encore été traitée a bénéficié de moins de temps pour métastaser
- Une fois remaniée par une première chirurgie, l'anatomie de la région peut être sévèrement modifiée et la tumeur peut avoir progressé dans des tissus qui n'étaient pas impliqués initialement. Une seconde chirurgie plus large est donc nécessaire, laissant moins de place à la reconstruction.

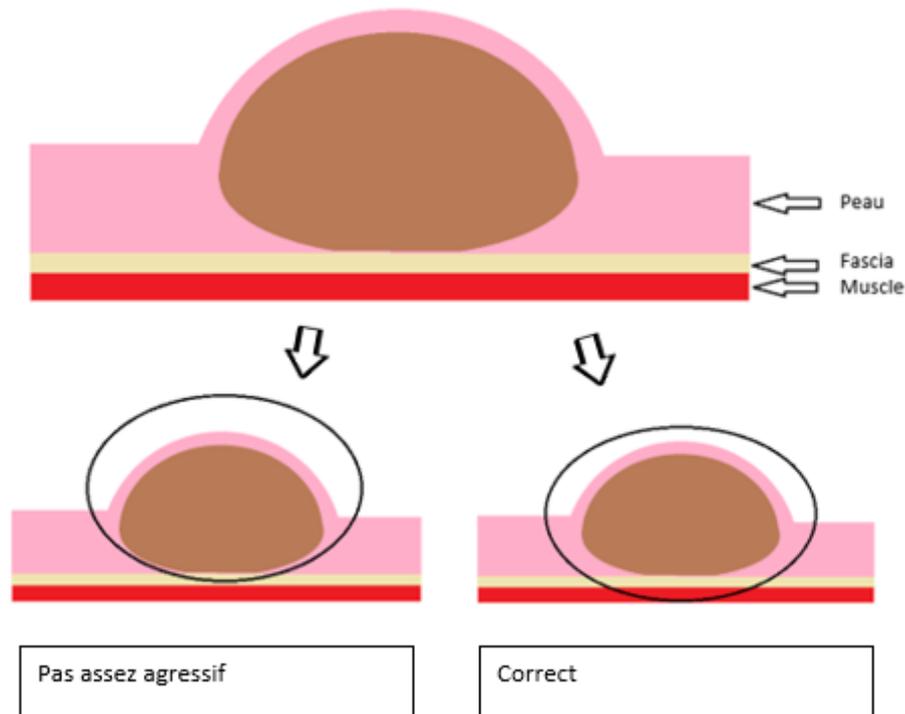


Figure 6 : Bonne réalisation d'une exérèse, incluant les fascias. D'après (Farese and Withrow 2013)

Lorsque la résection n'est pas totale (fig 6), on retire une région souvent hypoxique et quiescente alors les régions les plus invasives et les mieux vascularisées restent. Ainsi on laisse en place les tissus tumoraux les plus agressifs. Par ailleurs, à la suite de la chirurgie s'opèrent des changements dans la vascularisation et l'immunité locale, ce qui pourrait avoir un effet négatif sans que cela ne soit bien défini. Le chirurgien doit donc avoir toutes les clés en main afin de construire un plan de traitement adapté. La peur de ne pas fermer la plaie à la suite d'une chirurgie n'est que rarement une priorité car l'agressivité de la résection doit être suffisante. En effet, il vaut mieux laisser une partie voire toute la plaie ouverte mais sans aucune cellules cancéreuses que l'inverse. Des techniques de reconstruction de plus en plus performantes existent. (Farese and Withrow 2013)

3. Nœuds lymphatiques

Tout nœud lymphatique de taille augmentée requiert des investigations afin de définir son stade. La lymphadénopathie peut provenir de phénomènes métastatiques, mais aussi de la réaction d'hyperplasie causée par divers facteurs tumoraux, infectieux ou inflammatoires. Dans le premier cas, cela est de mauvais pronostic, dans l'autre on peut être face à une réaction bénéfique de l'hôte. La présence d'un nœud lymphatique histologiquement positif modifiera le pronostic et le stade, mais aussi apportera des informations sur d'éventuels traitements post-opératoires comme la chimiothérapie ou la radiothérapie. Le retrait du nœud lymphatique est contre-indiqué lorsqu'il est adhérent dans une région délicate à opérer, comme les régions rétropharyngée, hilaires ou mésentériques. Dans ce cas, soit il est difficile de retirer le nœud sans laisser de cellules tumorales dans la plaie, soit la chirurgie peut léser sévèrement le patient en touchant des structures importantes. Il est alors plus

raisonnable de commencer par réaliser une biopsie afin de confirmer la présence de cellules tumorales puis de laisser le nœud en place et de traiter avec d'autres alternatives. Le retrait prophylactique d'un nœud cliniquement normal peut ne pas être bénéfique voire même dangereux. En effet, les nœuds lymphatiques sont le siège d'une réponse immunitaire locale et systémique qui est bénéfique pour le patient. (Farese and Withrow 2013)

4. Chirurgie cytoréductive

Le retrait incomplet de tumeur, qu'il soit volontaire ou non, est assez communément réalisé afin d'améliorer le résultat de traitements associés, même s'il est rarement indiqué. La chirurgie cytoréductive peut par exemple être utilisée pour réduire la quantité de tissus à geler avant une cryochirurgie ou peut aider à mettre en place un traitement de radiothérapie. (Farese and Withrow 2013)

5. Chimiothérapie et radiothérapie associées à la chirurgie

L'utilisation combinée de la chirurgie et de la chimiothérapie est devenue commune. De nombreux agents de chimiothérapie limitent la cicatrisation, de plus la chirurgie est déconseillée chez un patient sous chimiothérapie. La chimiothérapie néoadjuvante permet de réduire la taille de la masse avant une chirurgie (Farese and Withrow 2013). Lorsque la chirurgie et la chimiothérapie font toutes deux partie du plan de traitement, la chirurgie est effectuée en premier et la chimiothérapie adjuvante est administrée de 10 à 14 jours plus tard, habituellement au moment du retrait des fils de suture. Les avantages de cette approche sont de limiter la possibilité que la chimiothérapie retarde la cicatrisation des plaies ou aggrave les éventuelles complications chirurgicales, comme par exemple les infections. De plus, l'usage de la chirurgie avant la chimiothérapie présente l'avantage de retirer la tumeur précocement, ce qui peut améliorer la qualité de vie de certains patients ou éviter qu'elle ne se dégrade, et permettre d'obtenir des résultats d'histopathologie permettant d'adapter au mieux la chimiothérapie (Boston and Henderson 2014).

On peut réaliser une radiothérapie pré ou post-chirurgie. Dans les deux cas, il faudra prendre en compte l'altération de la cicatrisation induite par celle-ci. Pré-chirurgicalement, la radiothérapie peut être réalisée trois à quatre semaines avant la chirurgie. Dans le cas contraire, le délai entre opération et radiothérapie recommandé est de sept à quatorze jours.

B. Chimiothérapie

1. Principe de la chimiothérapie

Les molécules de chimiothérapie fonctionnent très souvent en ciblant la division cellulaire lors de processus impliquant la progression dans le cycle cellulaire. Certaines agissent sur la réplication de l'ADN, d'autres sur la division cellulaire au sens strict, d'autres inhibent les signaux de transduction. La synthèse d'ADN est un procédé complexe qui nécessite des voies métaboliques capables de produire les nucléotides nécessaires à la réplication, la décondensation de l'ADN pour donner accès à l'ADN à la machinerie de réplication, et un procédé de grande fidélité capable de produire un brin complémentaire. Les molécules de chimiothérapie jouent à tous ces niveaux de la synthèse d'ADN, avec les antimétabolites qui inhibent les procédés anaboliques de fabrication des nucléotides, les

inhibiteurs de topoisomérases qui interfèrent avec la décondensation de l'ADN, les agents de liaison qui créent des liaisons inter et intra-brins empêchant les deux brins d'ADN d'être séparés et les agents alkylant qui interfèrent avec la machinerie de réplication. Le résultat de ces interactions peut être une rupture de brin d'ADN, une réplication incomplète menant dans la plupart des cas à un signal apoptotique et à la mort cellulaire. Il existe aussi des molécules qui n'agissent pas sur la réplication de l'ADN, elles peuvent avoir pour cible la tubuline par exemple. En inhibant sa polymérisation ou sa dépolymérisation, bloquant la fonction des tubules dans la division cellulaire, la séparation des chromosomes est rendue impossible. Cela mène à l'apoptose ou à la perte de viabilité de la cellule. (Gustafson and Bailey 2019)

2. Indication de la chimiothérapie

En général, la chimiothérapie est indiquée comme traitement adjuvant dans les tumeurs solides dans lesquelles le potentiel de propagation métastatique est supérieur à 50%. (Boston and Henderson 2014)

Les attentes thérapeutiques et les buts fixés d'une chimiothérapie sont des éléments importants dans le choix et la mise en place d'un traitement. La chimiothérapie peut être introduite dans un protocole de soins de plusieurs manières. On l'utilise classiquement en tant que traitement primaire, donc en priorité sur tout autre traitement, en thérapie néoadjuvante, en complément d'une chirurgie ou en tant que traitement adjuvant de toute autre thérapie. Ainsi la chimiothérapie est utilisée en tant que traitement d'induction dans le but de provoquer une rémission lors de cancer lymphoïde ou hématopoïétique ; comme traitement de maintenance, pour maintenir une rémission ; comme traitement de consolidation, pour soutenir une rémission réalisée ; comme traitement de secours après un échec thérapeutique. On l'utilise également comme traitement palliatif pour réduire les signes cliniques lors de cas incurable ou de maladie disséminée associée à de la douleur ou des difficultés fonctionnelles, afin d'améliorer le confort de vie. Dans les cas où le fonctionnement d'un organe est impacté par la masse tumorale, des paramètres plus objectifs sont connus afin de prendre la bonne décision. Le choix reste délicat et doit être pris de manière éclairée dans l'intérêt du patient. Malheureusement dans le domaine vétérinaire, la chimiothérapie n'est pas curative mais seulement palliative. (Gustafson and Bailey 2019)

Le désir d'identifier avant ou au début du traitement les patients cancéreux qui tireront un avantage de survie de la chimiothérapie est commun à la médecine vétérinaire et humaine même si les moyens mis en œuvre ne sont pas les mêmes. La disruption de l'ARN a été identifiée comme une nouvelle approche qui est corrélée avec la survie sans progression et a identifié les chiens à risque de rechute précoce. L'évaluation de la perturbation de l'ARN pendant le traitement de cette maladie est un outil d'évaluation supplémentaire, qui pourrait contribuer à l'amélioration du traitement et des pronostics pour les chiens ainsi que la réduction des coûts pour les propriétaires et les assureurs. (Parissenti et al. 2019)

3. Sensibilité et résistance aux molécules de chimiothérapie

La sensibilité d'une cellule tumorale aux agents de chimiothérapie dépend de nombreux facteurs comme la concentration en agent apporté dans la cellule, les interactions avec les cibles cellulaires, la génération, la réparation de dommages cellulaires et les réactions

de la cellule à ceux-ci (fig 7). Une compréhension claire du rôle de la réponse aux dégâts cellulaires et des voies de mort cellulaire dans la sensibilité aux agents de chimiothérapie manque encore. Le transport des agents de chimiothérapie peut se faire par diffusion passive grâce à leur liposolubilité, ou par transport actif dans la cellule tumorale. Le nombre et la nature des cibles intracellulaires d'une molécule jouent un rôle dans la sensibilité. Ce sont les interactions entre cibles cellulaires et agents chimiothérapeutiques qui vont générer des dégâts cellulaires. La quantité de dégâts et les potentielles réparations vont définir le devenir de la cellule. Les réponses cellulaires peuvent être multiples et incluent : apoptose, nécrose, autophagie, stase cellulaire et les catastrophes mitotiques. Ainsi, la voie choisie dépend d'interactions complexes de signaux de survie et de mort cellulaire souvent spécifiques d'un agent, de sa concentration et de la lignée cellulaire concernée. Les modifications dans les signaux pro- et anti-apoptotiques jouent un rôle dans la cancérogenèse et dans la réponse aux traitements. (Gustafson and Bailey 2019)

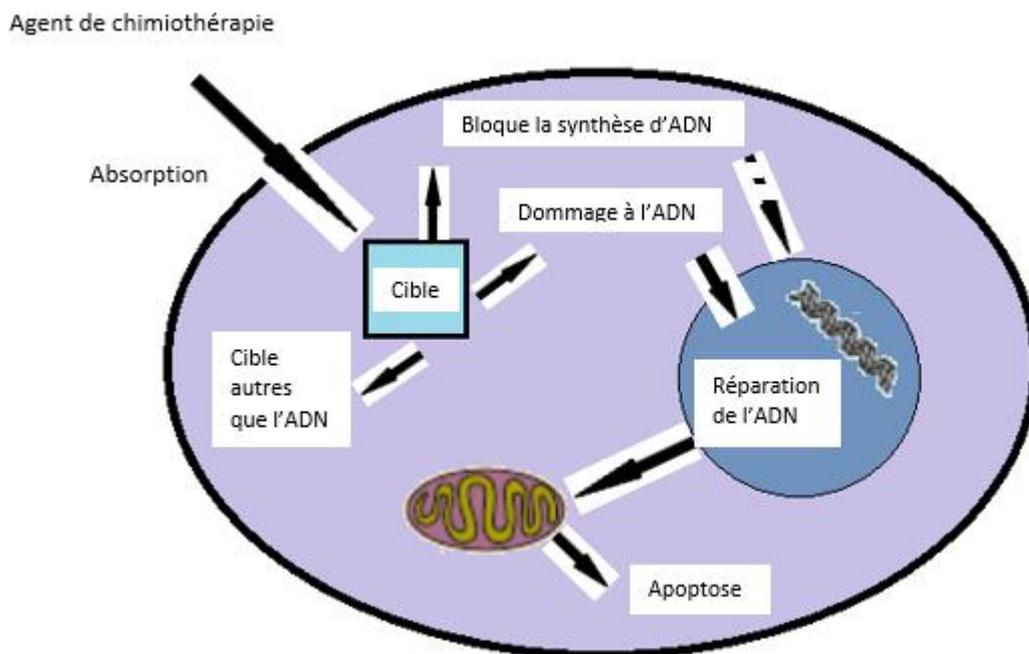


Figure 7 : Procédés impliqués dans l'activité pharmacologique et la sensibilité aux agents de chimiothérapie.
D'après (Gustafson and Bailey 2019)

L'un des mécanismes majeurs d'échec thérapeutique, lors de chimiothérapie, serait la résistance acquise ou la sélection de cellules résistantes au cours du traitement. Ces résistances aux agents de chimiothérapie peuvent être spécifiques d'une molécule, ou une résistance pléiotrope. Les résistances acquises spécifiques peuvent apparaître de manières diverses, elles sont associées à la dose de médicaments, son métabolisme, les modifications de cible, les dommages cellulaires, leur reconnaissance, leurs réparations et la réponse de l'organisme à cela. Les changements de concentration cellulaire en médicaments s'expliquent soit par une modification de l'apport d'une molécule à la cellule, soit par une modification de l'efflux de cette même molécule. Par exemple, une diminution de l'expression des transporteurs transmembranaires d'un agent peut en modifier la concentration cellulaire.

Cela a été observé en réponse au traitement, les cellules montrent alors une résistance liée à une concentration plus basse en agent. L'induction de pompe à efflux est un mécanisme primaire de résistance pléiotrope. (Gustafson and Bailey 2019)

La plupart des dommages causés aux cellules traitées par chimiothérapie sont des dommages causés à son ADN, car la plupart des molécules de chimiothérapie ciblent l'ADN. Ainsi les résistances conférées aux cellules via les altérations d'ADN incluent non seulement les procédés de réparation de lésions discrètes, mais aussi les procédés plus globaux comme la post-réplication ou les réparations de mésappariement. Des adduits d'ADN volumineux peuvent être générés et créer des lacunes réplicatives requérant des réparations. La capacité des cellules à réparer ces lésions est un procédé important dans la tolérance d'un agent causant ce type de dommage à l'ADN. Mais il est difficile d'attribuer des protéines spécifiques ou des voies de réparation à un phénotype de résistance spécifique, car les voies et les processus de réparation de l'ADN sont redondants et non discrets, et les processus globaux et spécifiques aux lésions semblent jouer un rôle dans la détermination de la résistance aux médicaments. Les mécanismes de réparation de l'ADN, de métabolisme accru et de détoxification, les résistances à l'apoptose peuvent amener à des résistances à plusieurs agents. Il existe donc des tumeurs multirésistantes même si l'on utilise plutôt ce terme lors de l'expression des membres de la famille des cassettes de liaison avec l'adénosine triphosphate, qui jouent un rôle primaire dans l'efflux de médicament hors de la cellule (protéines comme les PGP). (Gustafson and Bailey 2019)

4. Toxicité de la chimiothérapie

Aujourd'hui, des agents chimiothérapeutiques hautement efficaces existent sur le marché, elles sont employées à des posologies proches de la DMT où Dose Maximale Tolérée, proche des doses toxiques, mais les effets indésirables pour le patient empêchent le dosage agressif nécessaire pour exploiter pleinement le potentiel cytotoxique. Ce problème pourrait être résolu en encapsulant la chimiothérapie en liposomes, qui peuvent être conçus pour transporter les médicaments dans les tissus cancéreux en augmentant leur demi-vie en circulation. Par conséquent, l'accumulation intratumorale passive de la chimiothérapie liposome-encapsulée peut s'ensuivre en raison de l'amélioration de la perméabilité et de la rétention de certaines tumeurs. Cette méthode est encore à l'essai mais semble prometteuse chez l'animal (Børresen, Hansen, Kjær, et al. 2018).

Les doses de départ utilisées en chimiothérapie sont des estimations faites à partir de populations d'animaux, le dosage peut varier de manière importante d'un individu à l'autre. De nombreux éléments peuvent influencer la pharmacocinétique d'une molécule. Comme par exemple la présence d'une affection différente, une charge tumorale très importante, de sensibilités raciales, ou d'éventuelles allergies ou interactions avec d'autres médicaments (Gustafson and Bailey 2019). Des facteurs individuels sont aussi à prendre en compte, tels que les médications spécifiques, le degré d'obésité ou la présence de comorbidités. Tous ces éléments vont être pris en compte dans la mise en place du protocole ainsi que dans les doses prescrites. C'est la première intervention qui a le plus de chance d'être une réussite pour le patient. Il est donc indispensable de prendre en compte les limites du patient et de procéder de manière judicieuse dans la construction, l'administration et le bon suivi du traitement.

Afin d'obtenir le meilleur résultat possible, le traitement de chimiothérapie requière la mise en place d'une dose optimale. Elle est obtenue par réduction ou augmentation de la dose basée sur la dose maximale tolérée, dose au-delà de laquelle les effets indésirables ne sont plus acceptables et sur la capacité du patient à maintenir un haut confort de vie durant la thérapie. La décision est prise avec le consentement éclairé des propriétaires, en fonction des suivis cliniques et de la quantité de cellules blanches au cours du traitement. Les décisions cliniques sont basées sur l'étendue et la sévérité des signes résultant de la chimiothérapie.

La toxicité des agents anticancéreux peut être divisée en trois catégories (Gustafson and Bailey 2019) : la toxicité immédiate évidente, au moment de l'intervention ou dans les vingt-quatre à quarante-huit heures suivant le traitement ; les effets retardés aigus, apparaissant dans les deux à quatorze jours ; et la toxicité cumulative/chronique. La toxicité aigüe se présente souvent sous la forme d'hypersensibilité, laquelle peut être gérée avec des antihistaminiques et des stéroïdes. L'extravasation d'agents de chimiothérapie peut être très sévère et peut nécessiter la sédation de l'animal afin de replacer le cathéter correctement. Cette toxicité est particulièrement marquée pour la doxorubicine (Kicenuik et al. 2018). Les effets retardés aigus sont souvent présents sous forme d'aplasie médullaire, de diarrhée ou de vomissements et nausées aiguës. A Vetagro Sup, 50% des animaux traités à l'aide de doxorubicine présentent des troubles digestifs sévères (Chavalle 2017). La toxicité chronique peut apparaître sous forme de dysfonctionnements hépatiques, cardiaques ou rénaux par exemple. Il est primordial que le propriétaire soit informé et capable de suivre les signes généraux et les symptômes potentiellement associés à la thérapie utilisée, car cela va permettre la gestion du protocole par le clinicien.

La préparation et l'utilisation des agents de chimiothérapie représente l'un des premiers enjeux de l'utilisation de molécules cytotoxiques. En effet, les professionnels de santé, mais aussi les personnes réalisant les soins du patient ainsi que les propriétaires peuvent être en contact avec ces produits. Cela peut se faire lors de la préparation, de la distribution, mais aussi lors de l'élimination sous forme active dans les selles ou les urines de l'animal. La préparation doit se faire de manière régulée et avec du matériel de protection adapté. En médecine humaine, le risque d'exposition reste faible car l'exposition urinaire et fécale est très limitée. Mais en médecine vétérinaire, les propriétaires doivent être informés et comprendre les risques liés à la gestion des excréments de leur animal, par exemple porter des gants et ne pas ouvrir les gélules ou couper les comprimés.

5. La pharmacologie de la chimiothérapie

La pharmacocinétique des agents de chimiothérapie est indispensable à prendre en compte car elle fait le lien entre l'exposition à une molécule et la réponse pharmacodynamique. Donc, l'efficacité et la toxicité sont le lien entre la dose prescrite et la réponse de l'organisme à cette molécule. On s'inquiète aussi de la pharmacocinétique lors de prise conjointe d'autres médicaments ou produits de phytothérapie ou lorsque la génétique de l'individu peut entraîner des modifications dans l'exposition à une molécule à une dose donnée (Gustafson and Bailey 2019).

La chimiothérapie est habituellement dosée à partir des doses maximales tolérées, reflétant uniquement une toxicité acceptable et ne tenant pas compte du temps de demi-vie ni de concentration thérapeutique effective. Les principaux paramètres pharmacocinétiques à prendre en compte sont ceux reliés à l'efficacité et à la toxicité. Souvent, on utilise la courbe de concentration sérique ou plasmatique en fonction du temps ou la concentration maximale en agents de chimiothérapie. Actuellement, les doses utilisées en chimiothérapie sont rapportées à la surface du corps et s'expriment en mg/m². On utilise le poids uniquement pour les chiens de moins de quinze kilogrammes et les chats traités à la doxorubicine, cela est basé sur des preuves empiriques d'une plus faible toxicité. En médecine, vétérinaire, les études complètes de pharmacocinétique sont très rares. On peut citer notamment celles sur la doxorubicine (Arrington et al. 1994) (Knobloch et al. 2010) (Luke A. Wittenburg et al. 2019). Le plus souvent, les protocoles sont extrapolés des données de la médecine. Les études vétérinaires démontrent clairement que la posologie ramenée à la surface corporelle est inadaptée à la médecine vétérinaire (risque de surdosage ou de sous-dosage), d'autant qu'elle ne prend pas en compte les facteurs de variation génétiques liés aux races canines.

6. Terminologie et termes spécifiques

Parmi les agents de chimiothérapie, on retrouve les agents alkylants comme le cyclophosphamide, la lomustine et le chlorambucil ; les antibiotiques anti-tumeur comme la doxorubicine ; les antimétabolites comme le méthotrexate ; les agents anti-microtubules ; les inhibiteurs des topoisomérases ainsi que d'autres agents tels que les stéroïdes avec la prednisolone ou les carboplatine et cisplatine. Le mécanisme d'action des agents alkylants implique la liaison covalente d'un groupe alkyl à l'ADN avec lequel il forme des adduits générant des ponts interbrins et intrabrins. Les antibiotiques anti-tumeur sont des produits naturels issus de fermentations microbiennes. On y retrouve notamment les anthracyclines, et l'actinomycine. Les antimétabolites inhibent l'utilisation de métabolites cellulaires et sont dans le cas de la chimiothérapie, généralement des analogues d'éléments utilisés dans la réplication de l'ADN. Les agents anti-microtubules ont un mécanisme d'action interférant avec la polymérisation ou la dépolymérisation des microtubules rendant la division cellulaire impossible. Les isomérases sont des enzymes qui interviennent dans la dissociation et le déroulement des brins d'ADN lors de la réplication et de la transcription, c'est le mécanisme ciblé par les inhibiteurs des topoisomérases.

Chaque molécule de chimiothérapie est décrite par son index thérapeutique, sa dose biologique efficace et par l'intensité de la dose (Gustafson and Bailey 2019).

-L'index thérapeutique est le rapport entre la dose toxique et la dose thérapeutique d'une molécule. Il est davantage basé sur une dose maximale tolérée que sur une relation dose-réponse. La dose maximale tolérée est la dose théorique qui peut être administrée en l'absence d'effets secondaires importants ou irréversibles. Cet index prime dans le choix de la dose par rapport à l'efficacité estimée.

-La dose biologique efficace est basée sur la mesure d'une réponse d'une cible supposée ou d'un équivalent lié au mécanisme d'action de l'agent de chimiothérapie. Elle est généralement reliée à l'utilisation d'inhibiteurs de signaux de transduction ou à des agents à

cibles moléculaires mais n'y est pas exclusive et peut être appliquée à des chimiothérapies cytotoxiques comme celles non basées sur la dose maximale tolérée.

-L'intensité de la dose est une mesure de la dose reçue par unité de temps et permet donc la comparaison entre traitement court et prolongé. On peut aussi relier l'intensité de la dose à la toxicité ou aux résultats thérapeutiques. Un exemple pertinent de cela est le cas de la doxorubicine, qui démontre une toxicité plus marquée pour les chiens de petit gabarit lorsque le traitement est déterminé par en fonction de la surface corporelle. Les études de Arrington et al. (1994) montrent notamment le lien entre l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique et la toxicité (neutropénie).

7. Radiothérapie associée à la chimiothérapie

La chimiothérapie est un moyen d'augmenter la radiosensibilité dans le but d'améliorer l'efficacité du traitement, lors de traitement combiné de chimiothérapie et de radiothérapie (Gustafson and Bailey 2019). Cela implique un enrichissement de la tumeur en cellules se trouvant dans une phase plus sensible du cycle cellulaire, une augmentation de l'oxygénation de la tumeur par cytoréduction ou altération de la vascularisation et la destruction sélective de la fraction de cellules hypoxiques radiorésistantes. Le succès de la chimiothérapie combinée réside dans le fait qu'elle permet la destruction des cellules résistantes naturellement ou de manière acquise. L'intérêt est de détruire la plus grande fraction possible de la population tumorale à chaque dose, où chaque thérapie est basée sur les limites de tolérance d'un tissu normal.

C. Radiothérapie

1. Principe de la radiothérapie

La radiothérapie est une part essentielle des traitements contre le cancer, en effet en médecine humaine, plus de la moitié des patients sont traités avec la radiothérapie (Vozenin et al. 2019)

La dose de radiation représente la quantité d'énergie absorbée par un tissu, elle s'exprime en Gray. Un Gray vaut un joule par kilogramme de tissu. Les radiations ionisantes vont causer des dégâts importants à la cellule, en endommageant des molécules, principalement l'ADN, menant ainsi parfois à la mort cellulaire. La technique la plus utilisée est la bombe à cobalt. De faible énergie, elle est surtout utilisée pour les tumeurs cutanées. On utilise de plus en plus d'accélérateurs linéaires produisant directement des électrons photons X qui vont ioniser directement les tissus ou indirectement les molécules d'eau environnantes, créant des radicaux libres hautement réactifs. Ces éléments vont causer des dommages biologiques pouvant aller jusqu'à la mort cellulaire, la plupart du temps à cause de dommages chromosomiques. Un des éléments déterminants dans la sensibilité aux radiations est la capacité de la cellule à réparer les dommages causés à son ADN. En effet, un Gray cause en moyenne 2500 altérations de bases, 1000 ruptures simple brin et 40 ruptures double brin à chaque cellule. La plupart du temps, tous ces dommages sont réparés en six à vingt-quatre heures (Larue et Gordon 2013).

Les radiations ionisantes peuvent être distribuées de différentes manières : via une source externe, c'est la téléthérapie, par le placement d'isotopes radioactifs sous la forme d'implant, c'est la curie thérapie ou par injection systémique ou cavitaire d'isotopes radioactifs comme l'iode 131. La plus utilisée en médecine vétérinaire est la téléthérapie. Il en existe deux types, l'orthovoltage et le mégavoltage. Le premier produit des rayons X avec une énergie de 150 à 500 kVp alors que le second émet des photons avec une énergie de 1 MeV. Le mégavoltage présente une excellente capacité de pénétration et peut donc être utilisé pour atteindre des tissus profonds lorsque l'orthovoltage est utilisé principalement pour les tumeurs épithéliales.

Il existe des techniques comme la radiothérapie guidée par image ou la radiothérapie stéréotaxique, permettant d'obtenir une plus grande précision de réalisation. Cette dernière permet, grâce à des techniques de positionnement vérifiées par stéréotaxie, d'administrer le traitement avec un minimum de volume de tissus normaux dans le champ. Ainsi, les tissus à réponse retardée sont épargnés, en limitant la dose à laquelle ils sont exposés. De plus, on peut utiliser des blocs réduisant les rayons et permettant une distribution des radiations plus précise. Le but de ces méthodes est d'administrer une dose minimale aux régions tumorales tout en épargnant au maximum les tissus sains.

2. Indication de la radiothérapie

La radiothérapie seule est indiquée dans des cas de tumeurs localisées dans des sites où l'intervention chirurgicale est impossible ou à fort taux de morbidité. Elle est utilisée pour le traitement de nombreuses tumeurs abdominales et thoraciques. La plupart des tumeurs orales et nasales ou cérébrales par exemple, sont sensibles à la radiothérapie (Larue and Gordon 2013). De plus, la région est complexe, peu accessible, et les chirurgies agressives laissent souvent des anomalies esthétiques mais aussi fonctionnelles. De nombreuses tumeurs du tronc et des extrémités sont aussi de bonnes candidates pour la radiothérapie. La radiothérapie peut être utilisée de manière palliative, tant que le propriétaire a été informé et comprend que l'administration continue de fortes doses peut mener à des effets secondaires importants à moyen et long termes. Elle peut alors être utile contre les tumeurs pouvant causer une obstruction des voies respiratoires, des intestins, des voies urinaires ou un dysfonctionnement neurologique.

3. Sensibilité cellulaire à la radiothérapie

Les cellules les plus sensibles sont les cellules en division, comme les cellules tumorales, mais aussi les populations de cellules en renouvellement comme les cellules souches épithéliales. Mais les autres tissus sont aussi affectés par les radiations. La sensibilité individuelle de chaque cellule dépend de son stade dans le cycle cellulaire au moment de la radiation. Les plus sensibles sont les cellules en phase G2 ou en mitose, à l'inverse des cellules en fin de phase S. Les tumeurs ayant une croissance rapide et une vascularisation anormale sont souvent partiellement hypoxiques. Cela a pour conséquence de stimuler la production de protéines induites par l'hypoxie et prépare la cellule tumorale à subir un stress. Mais aussi, l'oxygène est un élément indispensable à la réponse aux radiations car les espèces réactives de l'oxygène sont responsables d'une part importante des dommages causés par les radiations. Ces cellules sont donc plus résistantes aux radiations que des cellules normales. (Larue and Gordon 2013)

Afin d'obtenir une meilleure réponse tumorale et moins d'effets secondaires sur les tissus normaux, les doses de radiothérapie sont distribuées en petites fractions. Plus les doses distribuées sont petites, plus la dose totale peut être augmentée sans en augmenter les effets secondaires. En médecine vétérinaire, on délivre en moyenne 2,7 à 4 Gray par fraction, trois à cinq fois par semaine pour un total de 42 à 57 Gray. Entre les fractions, la réponse tissulaire se compose de la réparation de l'ADN, la redistribution des cellules dans le cycle cellulaire, la réoxygénation des tissus tumoraux et de la repopulation par les tissus sains et tumoraux.

On divise la dose de radiothérapie en fractions pour exploiter la potentielle différence dans les capacités de réparation entre cellules tumorales et cellules normales, mais aussi car les cellules se divisant lentement sont relativement moins sensibles aux plus petites doses de radiations, que les cellules en division rapide (Larue and Gordon 2013). Ainsi en distribuant de plus petites doses, les tissus normaux avec des cellules en division lente sont épargnés relativement aux tissus tumoraux se divisant rapidement. La distribution fractionnée permet ainsi la redistribution des cellules dans le cycle cellulaire et la réoxygénation. Lorsqu'une fraction est administrée, beaucoup de cellules dans la portion sensible du cycle sont tuées. Durant l'intervalle entre deux fractions, les cellules en fin de phase S, qui sont donc susceptibles d'avoir survécu, vont progresser vers une portion plus sensible du cycle cellulaire. L'intervalle entre les fractions permet aussi aux tissus hypoxiques de se réoxygéner et donc d'être plus sensibles aux radiations. La durée totale de la radiothérapie est aussi importante car elle va définir le temps de repopulation des cellules tumorales mais aussi des tissus normaux à prolifération rapide, comme la peau ou les muqueuses. Les cellules n'ayant pas été détruites se multiplient entre les fractions. Ce phénomène aurait un impact plus important sur les tumeurs à division rapide que sur celles à division lente. Les tissus normaux sont aussi affectés par cette durée et donc une même dose de radiation entraînera plus d'effets secondaires aigus si elle est distribuée sur une courte période de temps que sur une plus longue.

La dose totale tolérée dépend des tissus présents dans la champ de radiation. Il paraît évident que le cerveau ou la moelle épinière sont moins tolérants aux radiations que les muscles ou les os. Le volume de tissus présent dans le champ modifie la dose à administrer. En effet, la présence de gros volumes de tissus normaux les rend plus susceptibles de subir des dommages qu'un petit volume.

4. Toxicité de la radiothérapie

On distingue deux types d'effets secondaires, les réactions aiguës et les réactions retardées (Larue and Gordon 2013). Les premières apparaissent rapidement après la radiothérapie et concernent les tissus à prolifération rapide comme les muqueuses. Attention, la chimiothérapie peut aggraver les réactions aiguës des radiations. Mais celles-ci restent souvent limitées et la récupération est rapide même sans intervention médicale dans les semaines qui suivent. Il arrive cependant que les effets aigus soient inconfortables pour le patient ou inquiétants pour le propriétaire, et rarement, ils peuvent être létaux sans soins appropriés.

Lors du traitement de tumeurs superficielles, des effets secondaires aigus sont attendus sur les zones cutanées présentes dans le champ d'administration de la radiothérapie. Généralement, ces signes cliniques ne causent pas de problème ou d'inconfort au patient et ne sont pas traités. Ils peuvent être divers et leur sévérité dépend de la dose de radiation reçue. Classiquement, on retrouve les dépilations temporaires ou définitives, les desquamations sèches, ou des hypo- ou hyperpigmentations de la peau ou des poils lors de leur repousse, conséquentes aux dégâts causés aux mélanocytes. Des lésions muqueuses peuvent aussi apparaître lorsqu'une portion du système digestif reçoit des radiations. Les colites sont un effet secondaire aigu courant durant les radiothérapies réalisées dans cette région. On observe aussi parfois des diarrhées intestinales qui peuvent être graves. Les effets retardés, eux, concernent les tissus à prolifération plus lente comme les os, le cœur, les poumons, les reins et le système nerveux. La dose de radiation tolérée dépend du type de tissu présent dans le champ de radiation. Ces réactions peuvent être difficiles à soigner, elles sont généralement assez sévères avec comme résultat une fibrose, nécrose, perte de fonction et même décès. Les effets retardés se produisent à la suite de la perte de cellules souches tissulaires normales, accompagnée des changements vasculaires induits par le rayonnement et l'inflammation concomitante. Par exemple, des desquamations séreuses peuvent apparaître sur la peau trois à cinq semaines après le début de la thérapie, en association avec du prurit d'intensité variable. Cela peut mener à des mutilations auto-infligées qui peuvent aggraver le problème et mener à des ulcérations voire à de la nécrose.

La dose totale administrée à un patient doit avoir une faible probabilité de causer des effets secondaires retardés au tissus normaux, on laisse donc minimum six heures entre les fractions pour permettre la réparation des dommages causés à l'ADN (Larue and Gordon 2013). La radiothérapie stéréotaxique, avant même d'avoir à fractionner la radiothérapie en plus petites doses, permet de limiter la dose à laquelle les tissus sains sont exposés. Cela permet d'administrer des doses plus importantes par fraction, tout en ayant une dose totale distribuée aux tissus normaux inférieure à celle de la radiothérapie fractionnée conventionnelle, et donc d'en diminuer la toxicité. La toxicité d'un traitement donné dépend d'un rapport entre la dose, les fractions, le temps de traitement, ainsi que des différentes structures présentes dans le champ.

Même si, intuitivement, il paraît évident que le contrôle d'une tumeur passe par une augmentation de dose, la diminution des effets secondaires et la conservation d'un bon confort pour le patient permet à davantage de patients d'arriver au bout du traitement.

5. Chirurgie associée à la radiothérapie

La gestion d'un patient cancéreux est délicate et le choix du ou des meilleurs traitements est parfois difficile. La chirurgie utilisée en monothérapie n'est curative que si la résection est complète, dans ce cas les marges doivent être examinées attentivement afin de rechercher d'éventuelles infiltrations tumorales. Dans le cas où la résection est incomplète et qu'il est impossible de réaliser une chirurgie plus profonde, ou lorsque le traitement chirurgical d'une tumeur solide ne peut pas être réalisé sans compromettre les fonctions vitales de l'animal ou son confort de vie, il peut être intéressant d'envisager la radiothérapie. Dans la plupart de ces cas, combiner chirurgie et radiothérapie permet d'obtenir de meilleurs

résultats et de manière plus conservatrice pour l'animal que chirurgie ou radiothérapie seule. Dans les autres cas, bien souvent la radiothérapie est une meilleure solution, comme dans le cas des tumeurs intranasales. Par exemple, dans le cas de tumeur au cerveau, la chirurgie est indiquée afin de soulager les signes cliniques lorsqu'ils sont dangereux pour la vie du patient. Dans les cas où les signes cliniques sont moins sévères, les temps de survie semblent comparables entre radiations et chirurgie seules chez le chien. La radiothérapie adjuvante est alors indiquée dans le cas où la résection chirurgicale est incomplète, elle apporte alors le meilleur contrôle à long terme. La radiothérapie peut être utilisée comme traitement principal avec pour but de rendre une tumeur opérable, pour en réduire le volume par exemple, tout comme la chirurgie peut être primaire en tant que procédure cytoréductrice et la radiothérapie secondaire afin de détruire d'éventuelles cellules tumorales résiduelles. (Larue and Gordon 2013)

D. Les nouvelles approches : immunothérapie, liposomes, thérapie ciblée

1. L'immunothérapie

Si l'immunothérapie a déjà acquis ses lettres de noblesse en médecine, elle commence seulement à se développer réellement en médecine vétérinaire et il n'est pas douteux qu'elle jouera un rôle important dans les années à venir.

On pourra citer les exemples de vaccins développés et commercialisés comme Oncept IL-2 proposé dans le traitement des fibrosarcomes félines (ANSES 2017). Ce vaccin permet notamment, grâce à un vecteur Canary pox, de délivrer de l'interleukine recombinante féline au sein de la tumeur (fibrosarcome non opérable, de taille limitée et sans métastase).

Bien que le système immunitaire soit normalement considéré comme offrant une protection contre les maladies infectieuses, la capacité du système immunitaire de reconnaître et d'éliminer le cancer est la justification fondamentale de l'immunothérapie du cancer. De multiples éléments de preuve appuient le rôle du système immunitaire dans la gestion du cancer, comprenant :

- Les rémissions spontanées chez les patients atteints de cancer sans traitement
- La présence de lymphocytes T cytotoxiques propres à la tumeur dans la tumeur ou les ganglions lymphatiques drainants
- La présence de cellules monocytiques, lymphocytaires, et les infiltrations cellulaires plasmacytiques dans les tumeurs
- L'incidence accrue de certains types de cancer chez les patients immunodéprimés
- La documentation des rémissions de cancer au moyen d'immunomodulateurs

Avec les outils de la biologie moléculaire et une meilleure compréhension des mécanismes pour maîtriser le système immunitaire, l'immunothérapie efficace des tumeurs est maintenant une réalité. Cette nouvelle classe de thérapies offre une approche plus ciblée et donc plus précise du traitement du cancer. L'immunothérapie anticancéreuse est maintenant reconnue comme l'un des piliers du traitement aux côtés de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie.

Aujourd'hui, les stratégies développées s'adressent à de très nombreuses cibles : des anticorps recombinants monoclonaux contre certains marqueurs tumoraux sont ainsi testés ou en cours d'enregistrement. Des développements particulièrement intéressants sont actuellement en cours en ciblant les « checkpoint inhibitors » comme les récepteurs PD-1 et PDL-1 chez l'homme qui pourraient être appliqués au chien. De plus, le développement de thérapies cellulaires avec des cellules T chimériques (CAR-T) qui sont des cellules T prélevées, multipliées et modifiées génétiquement pour exprimer un récepteur chimérique antigénique pour reconnaître des antigènes spécifiques de tumeurs. Aucun médicament n'est actuellement enregistré dans ce domaine en médecine vétérinaire. Les effets secondaires identifiés sont généralement d'ordre immunologique avec des pathologies auto-immunes.

Il faut comprendre que bon nombre, sinon la totalité, des immunothérapies mises au point devraient fonctionner en synergie avec les modalités actuelles de traitement du cancer. Étant donné la capacité des cellules tumorales à devenir résistantes à la chimiothérapie et à la radiothérapie et leur capacité à supprimer le système immunitaire, on serait naïf de penser qu'un traitement à modalité unique est le moyen le plus efficace de contrôle des tumeurs. Bien que le système immunitaire puisse être manipulé pour monter une réponse immunitaire antitumorale efficace, il est préférable de l'utiliser dans les cas de maladie résiduelle et métastatique, où la radiothérapie, la chimiothérapie et / ou la chirurgie ont été utilisés pour réduire la tumeurs. En outre, il devient très clair que le système immunitaire est un acteur clé impliqué dans les réponses tumorales à la radiothérapie et à la chimiothérapie. Ainsi, trouver des moyens d'intégrer l'immunothérapie dans les soins actuels peut effectivement améliorer l'efficacité de ces modalités. (Dow and Guth 2019)

Le lecteur intéressé est invité à consulter une revue récente de la littérature (Bergman 2019)

2. Liposomes

Depuis plus de vingt ans, l'utilisation de formes encapsulées d'agents de chimiothérapie est proposée en médecine, mais le développement en médecine vétérinaire reste encore minimal. Pourtant, plusieurs études ont montré, notamment avec la doxorubicine, l'intérêt de cette approche qui peut potentiellement permettre une réduction de dose, un ciblage de la tumeur et donc une efficacité thérapeutique avec une moindre toxicité. De nombreuses études expérimentales avec des molécules aussi variées que le cisplatine, le paclitaxel ou la vincristine ont abordé le développement de stratégies par l'encapsulation des molécules. L'une des approches prometteuses repose sur l'utilisation de liposomes adjoint de polyéthylène glycol en surface pour permettre une hydrosolubilité lors de l'administration IV. Dans ce contexte, on évoque un effet de « perméabilité et rétention accrue » propre aux particules ciblant les tumeurs, mais cet effet n'est malheureusement pas homogène ni ubiquiste dans les tumeurs d'où de relatives déconvenues dans les essais thérapeutiques. Quoiqu'il en soit, cette approche continue à être étudiée aujourd'hui. (Børresen, Hansen, Kjær, et al. 2018)

3. Thérapie génique

Le cancer s'est avéré être une cible attrayante pour la thérapie génique, avec des études cliniques qui ont inclus l'administration de « gènes tueurs », de gènes immunomodulateurs et de gènes qui peuvent altérer le microenvironnement de la tumeur hôte. La croissance exponentielle des données sur les génomes du cancer, la biologie et l'immunologie permet d'exploiter les technologies de thérapie génique pour améliorer les résultats pour les patients et favoriser la médecine de précision. Le domaine de la thérapie génique en oncologie vétérinaire s'est avéré beaucoup plus lent que celui de la médecine humaine, entravé par la rareté des données biologiques, les coûts de développement et (dans certains cas), l'environnement réglementaire. Cependant, un certain nombre d'études sont en train d'émerger qui suggèrent que cette technologie pourrait se révéler un complément utile en oncologie vétérinaire. De toute évidence, il y a un certain nombre de problèmes techniques comme la sécurité entourant l'administration et l'efficacité des vecteurs qui doivent être résolus avant que la thérapie génique ne devienne une pratique clinique établie. Bien que la thérapie génique en soit à ses débuts, le domaine progresse à un rythme rapide et les succès ressentis ont donné au domaine un élan optimiste significatif. Un certain nombre d'essais cliniques ont commencé chez les animaux de compagnie, et des produits sont en cours de développement pour une application clinique. Cependant, bien que ces traitements semblent puissants dans les modèles précliniques, il est probable que leur plus grand avantage sera dans la prise en charge des patients avec des états de maladie minimes. Ainsi, la thérapie génique aura probablement son plus grand avantage non pas comme un traitement autonome, mais comme un complément à des thérapies plus conventionnelles telles que la chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie. (D. Vail, Thamm, and Liptak 2019)

4. Thérapie ciblée

Les progrès des techniques génétiques et moléculaires ont permis d'identifier et de caractériser les protéines clés qui contribuent à la dérégulation du cancer par leur rôle dans la régulation de la survie, de la croissance, de la différenciation et de la migration des cellules, entre autres processus critiques. Bien que beaucoup d'entre elles soient des kinases capables de phosphoryler d'autres protéines dans la cellule et faisant partie intégrante de la signalisation, d'autres incluent des facteurs de transcription, des protéines antiapoptotiques, des protéines de choc thermique, et des régulateurs de l'exportation nucléaire. Compte tenu de leur rôle connu dans la conduite du phénotype malin, des efforts substantiels ont été dirigés pour bloquer la fonction de ces protéines. Plusieurs approches ont été utilisées, y compris les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de petites molécules. Bien que les anticorps soient principalement dirigés vers les protéines de surface de cellules, de petits inhibiteurs de molécule sont capables de cibler la protéine sur la surface de cellules, dans le cytoplasme, et dans le noyau. Au cours des deux dernières décennies, divers inhibiteurs de petites molécules et anticorps ont été approuvés pour traiter les cancers chez l'humain, et bon nombre d'entre eux ont eu une incidence marquée sur les résultats pour les patients. En médecine vétérinaire, l'utilisation de petits inhibiteurs de molécules et d'anticorps pour traiter le cancer est relativement récente. Plusieurs autres inhibiteurs sont en cours de développement, et l'utilisation de thérapies ciblées approuvées par l'homme a également augmenté. (Londhe, Gutwillig, and London 2019)

La thérapie ciblée en plein développement en médecine et, désormais, en médecine vétérinaire. Ainsi, l'amélioration des connaissances sur le fonctionnement des voies de signalisation intra-cellulaires a permis d'identifier de très nombreuses cibles potentielles pour interrompre le cycle cellulaire et le développement tumoral. Par exemple, plus de 60% des cas humains de mélanome sont associés à une mutation sur le gène BRAF provoquant un changement de conformation de la protéine à l'origine d'une multiplication cellulaire accrue et d'une survie augmentée. (Londhe, Gutwillig, and London 2019)

Les kinases ont également été incluses dans le développement de thérapies ciblées. Deux médicaments vétérinaires disponibles en France ciblent les kinases de façon légèrement différente pour le traitement des mastocytomes cutanés. Le masitinib (premier anticancéreux vétérinaire) bloque l'activité de KIT, PDGFR et d'une kinase cytoplasmique. Les essais cliniques ont démontré une efficacité du masitinib sur les mastocytomes cutanés de chiens porteur d'une mutation c-KIT. Certaines études suggèrent que le masitinib aurait un effet thérapeutique intéressant sur les lymphomes mais sans preuve clinique à ce jour. (Londhe, Gutwillig, and London 2019)

Le tocéranib agit sur plusieurs kinases (RTK, VEGFR, PDGFR), lui conférant une activité antitumorale et anti-angiogénique marquée. Le tocéranib est indiqué dans le traitement des mastocytomes cutanés chez les chiens porteurs de la mutation c-KIT. De nombreuses autres cibles thérapeutiques sont actuellement étudiées. Une revue très complète de ce sujet est proposée par Londhe et al., 2019.

III. Application au chien

A. Evaluation de la réponse au traitement

L'évaluation des traitements antérieurs, par des méthodes histologiques, est particulièrement recommandée lors de cas de croissance locale postérieurement à un traitement de radiothérapie, de chirurgie, de chimiothérapie ou de thérapie photodynamique. Dans ces cas, faire la distinction entre tissus néoplasiques ou réactifs est délicat mais aussi déterminant. On observe souvent de l'inflammation, de la prolifération fibrovasculaire ou de l'hyperplasie épithéliale dans ces zones. De plus, la zone peut contenir des cellules réactives présentant des caractéristiques malignes sans pour autant être néoplasiques. Si des cellules tumorales sont identifiées, il reste encore à savoir si elles sont viables et/ou stérilisées. La distinction entre cellule viable et morte est relativement facile à faire, mais la différence entre cellule viable et cellules non-clonogéniques est plus délicate et non réalisable en microscopie de routine. Cependant, la présence de nombreuses figures de mitose suggère une reprise de croissance active. (Friedrichs and Young 2013)

B. La gestion du confort de l'animal

Un élément majeur dans ce processus est le propriétaire de l'animal. En effet, c'est lui qui détient les informations dont le vétérinaire a besoin pour travailler correctement. Souvent les propriétaires ont besoin d'apprendre les signes et les comportements à rechercher afin d'estimer le confort de leur animal. Ainsi, de faibles changements dans les comportements de

leur animal peuvent être identifiés et utilisés afin de gérer au mieux le confort et la douleur de ce dernier. C'est désormais un élément incontournable de toute approche thérapeutique du cancer chez l'animal (Vøls et al. 2017) (Smith et al. 2018).

Toutes les tumeurs ne sont pas douloureuses, de même qu'avec des tumeurs de type similaire, la douleur provoquée chez l'animal peut varier de manière importante d'un animal à l'autre. Les tumeurs les plus communément associées à de la douleur sont celles des cavités nasales, des os, de l'appareil urogénital, des yeux, du nez, des racines nerveuses, du système digestif et de la peau (D. Vail, Thamm, and Liptak 2020). En plus de cela, la douleur peut être amenée par le traitement lui-même et par des maladies concomitantes. Ainsi, estimer la douleur présente chez un animal cancéreux est très délicat mais indispensable. L'une des manières les plus simples d'estimer si une tumeur est douloureuse est de la palper et d'évaluer la réponse de l'animal. Cela ne donne qu'une approximation mais si une tumeur est douloureuse à la palpation, il est fort probable qu'elle soit associée à une douleur spontanée. Cette douleur doit être gérée car le confort de l'animal va influencer sur sa capacité de rémission.

Les études chez l'homme montrent que chez certains patients, une quantité excessive de lactates est libérée des tumeurs solides (D. Vail, Thamm, and Liptak 2020). Cela montre que la glycolyse et la production de pyruvate sont indispensables aux cellules néoplasiques. Cela a mené à l'hypothèse que comme les cellules musculosquelettiques, les cellules tumorales seraient capables de stimuler la néoglucogenèse. Malheureusement, cette voie est forte consommatrice d'énergie et contribue au besoin de repos et donc à la perte de confort de l'animal.

Par ailleurs, l'anorexie et l'hyporexie sont classiquement retrouvées chez les patients atteints de cancer. Cela peut d'ailleurs être un signe d'appel de cancer. Dans le cas de cancers gastro-intestinaux, la douleur associée aux nourrissages ou aux mécanismes de transit altérés, peut mener à l'anorexie. Chez les patients traités par chimiothérapie, l'anorexie peut être présente comme effet secondaire du traitement. En effet, elle peut altérer l'olfaction ou le goût chez des animaux fortement dépendants de ces sens, diminuant ainsi la palatabilité des aliments. Il est donc crucial de commencer à suivre le poids et l'alimentation du patient avant le début du traitement, afin de reconnaître d'éventuelles modifications dans les habitudes de l'animal le plus tôt possible.

S'assurer d'un apport énergétique complet par voie entérale est parfois difficile chez des animaux à l'appétit diminué par le cancer. Mais il existe de nombreuses manières de stimuler l'appétit, comme le nourrissage à la main par le propriétaire ou l'ajout de protéines, de sel ou de saveur sucrée à l'aliment. Il faut aussi essayer de ne pas provoquer d'aversion alimentaire, qui peut apparaître lorsque l'animal présente des nausées, et donc éviter de proposer une trop grande variété d'aliments mais plutôt de sélectionner un ou deux aliments adéquats.

Il n'existe pas de recommandations en ce qui concerne l'alimentation d'animaux cancéreux. Chaque cas doit être évalué en fonction de la condition physique de l'animal, la néoplasie associée, et le traitement proposé. Apporter une alimentation complète, équilibrée

et correspondant aux besoins énergétiques de l'animal est donc primordial pour le patient cancéreux.

PARTIE II : Approche de la phytothérapie

I. Qu'est-ce que la phytothérapie ?

A. Qu'est-ce que la phytothérapie

1. Généralités

La médecine traditionnelle comprend des pratiques, des approches, des connaissances et des croyances non basées sur des preuves scientifiques. Elle est pourtant utilisée pour traiter, diagnostiquer et prévenir des pathologies. Il peut être prématuré d'affirmer que l'utilisation traditionnelle d'une herbe garantit que le produit à base de plantes correspondantes est sûr. Les préparations à base de plantes proviennent de deux sources principales : les cultures et les plantes sauvages. Pour ce qui est des espèces menacées mais pour d'autres plantes aussi, il est bien évident que les cultures représentent la meilleure source car ces plantes sont cultivées spécialement pour cela.

Tableau IV : Classement des recommandations concernant l'utilisation de médicaments. D'après (Cassileth 2005)

Grade	Recommandations	Balance bénéfiques/risques	Fiabilité des données	Conséquences
1A	Forte recommandation Données probantes et de grande qualité	Les bénéfices surpassent clairement les risques et les contraintes, ou l'inverse	Essais randomisés et contrôlés sans limites importantes (résultats incohérents, indirects ou imprécis ou défauts méthodologiques) ou études observationnelles apportant des preuves écrasantes	Forte recommandation Peut être utilisé chez la plupart des patients dans la plupart des cas sans réserve
1B	Forte recommandation Données de qualité moyenne	Les bénéfices surpassent clairement les risques et les contraintes, ou l'inverse	Essais randomisés et contrôlés avec limites importantes ou études observationnelles apportant des preuves exceptionnellement concluantes	Forte recommandation Peut être utilisé chez la plupart des patients dans la plupart des cas sans réserve
1C	Forte recommandation Données de qualité faible à très faible	Les bénéfices surpassent clairement les risques et les contraintes, ou l'inverse	Etudes observationnelles ou séries de cas	Forte recommandation qui pourrait changer avec la découverte d'autres preuves
2A	Faible recommandation Données de bonne qualité	Les bénéfices, risques et conséquences sont comparables	Essais randomisés et contrôlés sans limites importantes ou études observationnelles apportant des preuves écrasantes	Faible recommandation Le bon choix à faire dépend des circonstances, du patient, et des valeurs sociétales
2B	Faible recommandation Données de qualité moyenne	Les bénéfices, risques et conséquences sont comparables	Essais randomisés et contrôlés avec limites importantes ou études observationnelles apportant des preuves exceptionnellement concluantes	Faible recommandation Le bon choix à faire dépend des circonstances, du patient, et des valeurs sociétales
2C	Faible recommandation Données de qualité faible à très faible	Balance bénéfices risques incertaine	Etudes observationnelles ou séries de cas	Faible recommandation Envisager d'autres alternatives

Utilisées correctement et dans un contexte approprié, la phytothérapie a beaucoup à apporter. Ainsi elle peut être définie comme l'incorporation de la tradition dans la science (Bone 2007). Les avancées de la science et les procédés utilisés font que ce qui est aujourd'hui évident et juste pourrait devenir obsolète dans le futur. En d'autres termes, en ce qui concerne

la phytothérapie, l'absence de preuve d'efficacité n'est pas équivalente à la preuve de l'absence d'efficacité. La phytothérapie manque encore de bases scientifiques stables mais cela ne prouve pas son inefficacité (tab IV). Ceci est cohérent avec la réglementation qui classe les produits comme appartenant à la phytothérapie s'ils sont utilisés depuis plus de trente ans en médecine humaine ou plus de dix ans en médecine vétérinaire. On a donc un retour pratique sur leurs utilisations ainsi que généralement les premières publications. Considérer comme acceptables uniquement les théories scientifiquement prouvées est certes sécuritaire, mais garder l'esprit ouvert permet aux praticiens d'avoir plus d'outils sans forcément prendre de risques pour le patient (fig 8). (Bone 2007)

Sureté ↑	Sure mais dont l'efficacité n'est pas prouvée Toléré mais à utiliser avec précaution, faire un bon suivi de l'efficacité	Sure et efficace Recommandé, continuer le suivi
	Pas efficace et risqué A éviter et à déconseiller	Efficace mais dont la sureté n'est pas concluante Peut-être toléré, à utiliser avec précaution, faire un bon suivi de la sureté

→

Figure 8 : Prise de décision clinique basée sur les risques et l'efficacité. D'après (Cassileth 2005)

2. Législation

En Europe, considérant les plantes médicinales traditionnelles comme d'une innocuité acceptable sans pour autant leur attribuer une efficacité reconnue, ces dernières requièrent des études cliniques et non-cliniques moins poussées que les médicaments traditionnels. La législation est indulgente en ce qui concerne leur efficacité. En effet, leur utilisation culturelle et historique est considérée comme la preuve de leur innocuité et remplace une évaluation toxicologique approfondie. Un produit dérivé d'une plante médicinale présente les mêmes principes actifs, les mêmes utilisations, la même posologie et des voies d'administration similaires (Moreira et al. 2014). Pour qu'il soit classé comme « produit de phytothérapie traditionnelle », il doit avoir été utilisé depuis plus de dix ans en médecine vétérinaire (ANSES 2016).

La liste des plantes médicinales réalisée par l'ANSM, révisée en 2005 dans la 10ème édition de Pharmacopée Française, comporte deux parties désignées par les sous titres de LISTE A : « Plantes médicinales utilisées traditionnellement » et LISTE B : « Plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu ». La liste des plantes médicinales de la Pharmacopée française établie en 2012 comprend 365 plantes médicinales publiées dans la liste A ; et dans la liste B, 123 plantes médicinales au lieu des 112 de cette même liste révisée en 2005. Depuis cette révision générale, les travaux de la Pharmacopée et

du Groupe de travail se sont poursuivis, et des mises à jour ont été réalisées au fur et à mesure de l'évolution des textes européens concernant le médicament à base de plantes.

B. Les principes de la phytothérapie

Pourquoi utiliser la phytothérapie quand des traitements dont l'efficacité est prouvée pour de nombreuses maladies existent ? Quand les traitements conventionnels sont sûrs et efficaces, il faut les utiliser. Malheureusement, ce n'est pas le cas pour toutes les pathologies, comme par exemple certaines maladies chroniques. En effet la chronicité peut être vue comme une efficacité insuffisante de la médecine. En réalité, les plantes sont un outil de plus pouvant être utilisé par le praticien.

La phytothérapie est utilisée de manière très différente de la pharmacopée conventionnelle. Les plantes sont composées d'éléments nutritifs et les principes actifs présents dans celles-ci agissent ensemble de manière polyvalente, à l'inverse des médicaments conventionnels. Les prescriptions de phytothérapie sont basées sur la pharmacologie, mais aussi sur l'indication traditionnelle de la plante. Les phytothérapeutes attendent maintenant des recherches scientifiques pour asseoir leurs connaissances.

1. Phytopharmacologie

Les plantes peuvent contenir des dizaines de constituants chimiques. Certains d'entre eux ont une activité pharmacologique puissante et sont utilisés par les industries pharmaceutiques pour produire des médicaments. Cependant, d'autres de ces constituants peuvent aussi présenter une activité. On peut alors se demander si la réponse des cellules effectrices est due uniquement aux constituants reconnus actifs ou si une partie des autres constituants joue un rôle. Cette constitution complexe offre potentiellement un plus grand panel d'effets au patient. Dans de nombreux cas, l'étiopathogénie est inconnue et apporter au patient un choix de solutions biochimiques a du sens. En effet, apporter une plante avec de multiples actions potentielles offre au patient une multitude de solutions. Mais il faut garder en tête que cela peut aussi apporter une multitude d'effets indésirables. (Wynn and Fougère 2007)

Il est utile d'examiner la pertinence des recherches réalisées en phytothérapie. Les techniques de recherche utilisées en phytothérapie sont identiques à celles utilisées en médecine conventionnelle, à savoir (Bone 2007) :

- Au niveau moléculaire : analyser les effets sur les enzymes, acides nucléiques, protéines, etc.
- Au niveau subcellulaire : analyser les effets au niveau des membranes et autres organites.
- Au niveau cellulaire : analyser l'effet sur certaines cellules, comme les hépatocytes ou les lymphocytes.
- Au niveau des organes : analyser l'effet sur les organes comme le foie, les reins, ou le cœur.
- Au niveau animal : analyser la réponse d'un animal tel que la souris, en laboratoire.

- Au niveau clinique : analyser l'effet clinique sur un patient humain ou animal dans un environnement contrôlé tel que des essais cliniques randomisés.

Les quatre premières catégories sont étudiées *in vitro*. Pendant un test *in vitro*, l'extrait de plante est directement mis au contact de la cellule testée. Cela pose des problèmes car le niveau d'exposition est souvent bien différent au cœur d'un organisme. La flore intestinale joue un rôle particulier ici, par exemple un composé actif *in vitro* peut ne pas être absorbé. Il est donc délicat d'étendre des conclusions obtenues *in vitro* à un organisme entier, comme par exemple l'activité antimicrobienne et antiparasitaire de l'oseille de Guinée (Hassan, Berchová, and Šudomová 2016) ou l'activité antimalarique de l'armoise annuelle (Tagboto and Townson 2001). Etant donné la complexité chimique des plantes, la pharmacocinétique méconnue de nombreux produits de phytothérapie et l'utilisation de la plupart en médecine humaine, le meilleur modèle est bien souvent l'espèce cible.

En phytopharmacologie, la recherche commence en général sur l'homme. Et c'est seulement dans un second temps que les scientifiques s'intéressent au mécanisme d'action. Il est ainsi possible que le mécanisme pharmacologique d'une plante soit encore inconnu. Généralement en phytopharmacologie, on découvre des preuves de l'efficacité clinique avant le mécanisme d'action. Dans l'idéal, la phytopharmacologie peut apporter la preuve de l'efficacité d'une plante, la compréhension de son mécanisme d'action, les informations de qualité et de sécurité ainsi que d'éventuelles nouvelles pistes dans l'utilisation de plantes. (Bone 2007)



Figure 9 : Représentation graphique d'un test de produit de phytothérapie *in vitro*. D'après (Bone 2007)

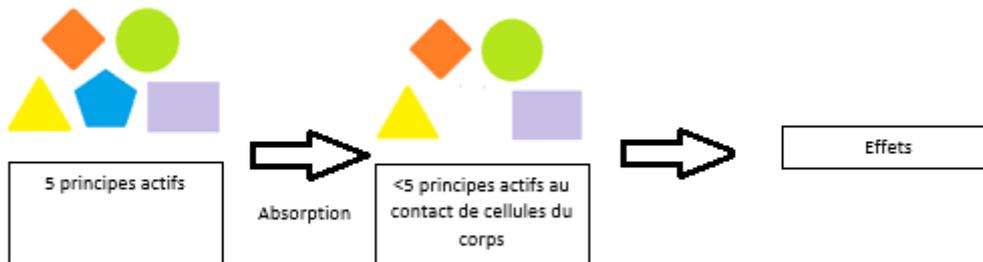


Figure 10 : Représentation graphique d'un test de produit de phytothérapie *in vivo*. D'après (Bone 2007)



Figure 11 : Représentation graphique d'un test de produit de médecine conventionnelle *in vivo*. D'après (Bone 2007)

Une différence essentielle entre la recherche sur les médicaments conventionnels et la façon dont sont conduites les recherches sur les plantes médicinales relève davantage d'habitudes culturelles et socioéconomiques que d'une réelle diversité pharmacologique. Cependant, la complexité chimique et le fait que la plante soit un être vivant représente une différence majeure avec les molécules pharmaceutiques (fig 9, 10 et 11). Les mécanismes peuvent être nombreux et complexes étant donné la diversité chimique de la plante. Ils peuvent être inconnus et multidimensionnels car l'activité peut être basée sur une interaction entre les différents constituants de la plante mais aussi sur une relation physiologique entre la plante et le patient. Par exemple, il a déjà été assez long de comprendre comment fonctionne l'aspirine chez l'Homme, un constituant chimique unique et utilisé pendant plus de cent ans (Bone 2007). Dans le cas d'extrait de plante, dont la complexité chimique est grande, il est peut-être impossible aujourd'hui d'identifier la pharmacologie et la thérapeutique de ces éléments.

2. Extraction

Le but est de préserver les composés phytochimiques des plantes fraîches, aussi bien quantitativement que qualitativement. Par exemple, certaines plantes nécessitent d'être

séchées rapidement sous peine de perdre leurs principes actifs. L'utilisation de modèle pharmacologique permet de déterminer quels composés biodisponibles contribuent à l'activité et assure une concentration optimisée.

Souvent l'extrait de plante sèche est la forme la plus efficace. En effet, cela protège de l'activité enzymatique, qui altère les composés de la plante dans l'eau. Il faut malgré tout garder en tête que :

- Si un composé est important dans l'activité de la plante ou qu'il est suspecté de l'être, on doit s'assurer que son extraction est optimisée. Mais cela ne doit pas se faire au dépend d'autres composés utiles.
- L'extraction doit être adaptée aux constituants que l'on veut d'extraire. Par exemple l'éthanol extrait très bien les huiles essentielles et les résines.

Les principes actifs des plantes proviennent de différentes parties de la plante. Il est donc important de savoir où ils sont stockés et comment ils doivent être conservés. La quantité et la qualité des composés actifs peuvent varier dans les différents organes de la plante. (Bookout and Khachatoorian 2007)

3. Synergie

Les composés chimiques des plantes médicinales peuvent avoir des effets additifs, antagonistes ou synergiques (Wynn and Fougère 2007). Les effets additifs sont facilement quantifiables à condition que les éléments chimiques soient connus. Les effets synergiques et additifs sont plus difficiles à évaluer et sont encore sujets à études en ce qui concerne la phytothérapie.

L'augmentation de la biodisponibilité de composés phytochimiques actifs par l'utilisation d'extraits de plantes entières est l'un des arguments les plus convaincants dans l'utilisation d'extraits de plantes plutôt que de molécules isolées. (Bone 2007)

4. Une approche différente des pathologies chroniques

Nous disposons aujourd'hui de traitements efficaces, pour les maladies parasitaires et bactériennes par exemple. Mais cela n'est pas forcément le cas pour toutes les maladies, comme pour les cancers, mais aussi les allergies ou les phénomènes dégénératifs. Dans ces cas particulièrement, il est intéressant de penser à la phytothérapie. Même si de nombreux praticiens ne sont pas familiers avec les médecines complémentaires, ce n'est pas une raison pour les ignorer lorsque la médecine conventionnelle échoue. En effet, elles apportent des centaines voire des milliers d'années d'expériences empiriques et méritent une investigation scientifique plus poussée.

La phytothérapie n'implique pas seulement une médecine complexe, elle requière aussi une approche thérapeutique particulière qui peut être difficile à valider par des essais cliniques pour plusieurs raisons :

- Les traitements sont individualisés. Cela implique qu'une même pathologie peut être traitée de manière différente chez des patients différents et donc rend peu cohérents les essais cliniques.

- La relation entre le praticien et le patient est importante. Il est donc difficile voire impossible d'éliminer le biais d'observation, ce qui rend les découvertes invalides.
- Les traitements sont souvent réalisés lors de maladies chroniques avec des signes de dégénérescence. On peut se demander comment construire des essais cliniques solides lorsque l'effet du traitement n'est pas aussi simple que la disparition d'un seul symptôme, ou comment mesurer le bien-être du patient.

5. Savoir juger nos connaissances et les améliorer

L'un des challenges de la phytothérapie est de savoir reconnaître les lacunes dans les connaissances des herbes les plus utilisées. Malgré leurs utilisations communes et certains essais cliniques concluants, il reste beaucoup de choses à démontrer. Afin de rendre les recherches utiles pour la médecine moderne, il nous manque :

- Le développement de modèles intéressants de composés phytochimiques et de leur pharmacologie ainsi que des résultats cliniques. Dans ce cas seulement la qualité, la sécurité et l'efficacité pourrait être optimisées.
- Investiguer la notion d'interactions entre les constituants et démontrer les synergies existantes.
- Mieux comprendre le mode d'action des herbes les plus communément utilisées.
- Développer des modèles correspondant mieux au schéma diagnostique et thérapeutique de la phytothérapie sans qu'ils soient forcément les mêmes qu'en médecine conventionnelle.

II. Les constituants de la plante

La phytothérapie tient son activité de la multitude de constituants présents dans les plantes. On peut généralement classer ces constituants en deux catégories (Yarnell 2007) :

- Les constituants primaires sont ceux indispensables à la vie de la plante. On y retrouve les sucres, les acides aminés, les protéines et les lipides. Eux-mêmes bien connus des vétérinaires car ils sont indispensables à la compréhension de la médecine vétérinaire.
- Les constituants secondaires ne sont pas nécessaires au fonctionnement quotidien mais apportent généralement un avantage par rapport au milieu. Ils regroupent la plupart des métabolites ayant une activité thérapeutique. On y retrouve les antioxydants comme les caroténoïdes et les flavonoïdes, les terpénoïdes et les alcaloïdes.

Les voies métaboliques qui conduisent aux différents constituants commencent toutes par la formation de carbohydrates par la photosynthèse (fig 12).

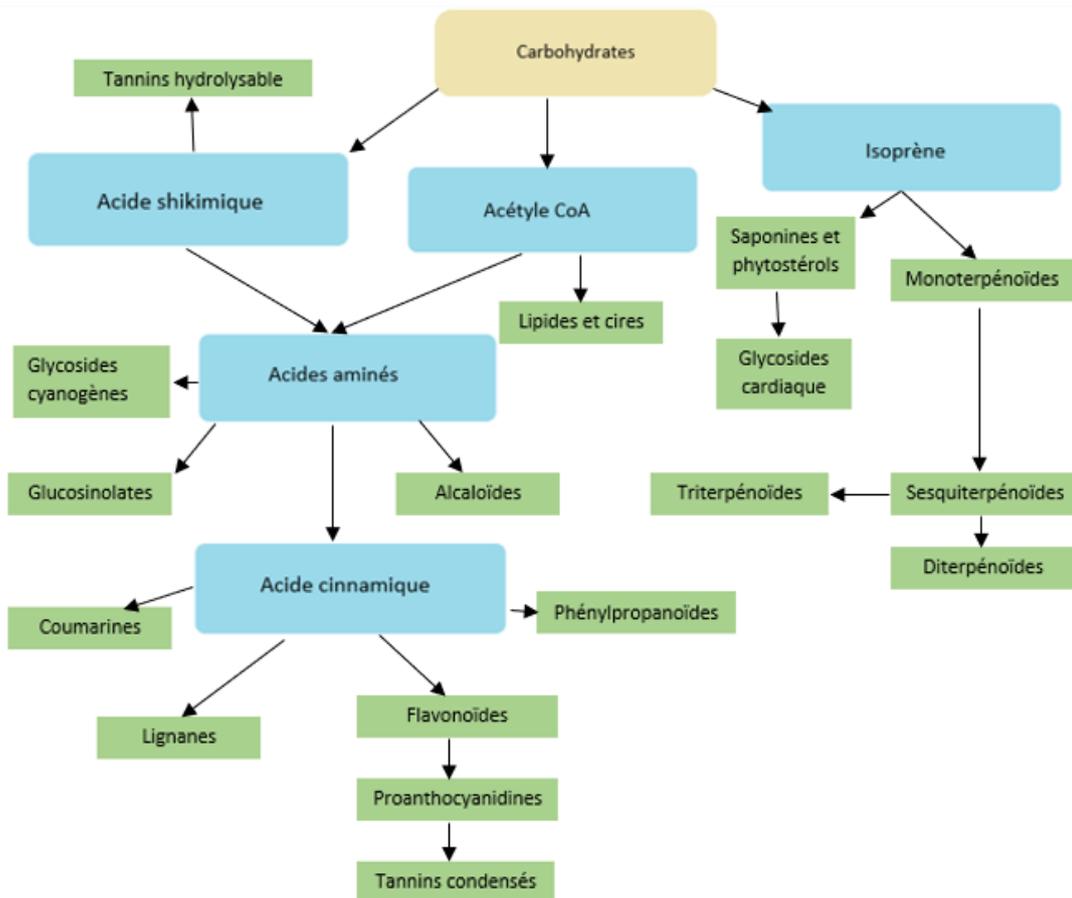


Figure 12 : Représentation schématique des voies métaboliques menant aux différents constituants des plantes. D'après (Yarnell 2007)

A. Les polysaccharides

Les polysaccharides sont des polymères. L'unité de base est un monosaccharide fixé par le groupe hydroxyle hémiacétal sur le premier carbone à tout autre groupe hydroxyle de l'unité suivante. On les retrouve dans toutes les plantes et champignons et ils jouent un rôle important dans la thérapeutique de nombre d'entre eux. Ils sont insolubles dans l'eau mais forment un gel avec elle. L'eau s'adsorbe dans les poches hydrophiles via des liaisons faibles sur les atomes d'hydrogènes.

B. Les glycosides

Les glycosides sont constitués d'un des métabolites secondaires lié à un monosaccharide, un oligosaccharide ou un acide uronique. On parle de glycone pour désigner la partie saccharidique ou l'acide uronique et d'aglycone pour désigner le reste de la molécule. Etant donné la diversité des aglycones et donc des glycosides, il est impossible de les associer à une voie de synthèse commune.

1. Les glycosides cardiaques

Peu importe leur structure, les glycosides cardiaques inhibent les pompes Na^+/K^+ -ATPase. Celles-ci étant principalement concentrées et indispensables au niveau du muscle cardiaque, c'est là que les glycosides cardiaques jouent un rôle majeur. Les principaux effets

indésirables de ces molécules sont : anorexie, nausées, vomissements, arythmies, maux de tête et vision trouble.

2. Les glycosides d'antraquinone

Ces glycosides sont hydrolysés dans le côlon. Les anthraquinones induisent alors la sécrétion d'eau et d'électrolytes ainsi qu'une augmentation du péristaltisme, faisant ainsi action de purgatif.

3. Les glycosides cyanogènes

Ces composés interfèrent avec le métabolisme de l'iode et peuvent donc causer ou favoriser l'hypothyroïdisme et le goitre. Ils se dégradent spontanément et relâchent du cyanure d'hydrogène qui est potentiellement létal. Heureusement, sans prise massive et rapide, cet élément est rapidement détoxifié par le foie. Le glucosinolate est le glycoside cyanogène le plus courant. Il est traditionnellement utilisé comme décongestionnant et peut causer des brûlures mineures ou sévères si laissé en place, mais aussi des nausées pouvant aller jusqu'aux vomissements.

C. Les flavonoïdes et proanthocyanidines

Les flavonoïdes et proanthocyanidines sont presque tous antioxydants. Ils auraient ce même effet sur les plantes et champignons dans lesquels on en trouve (Yarnell 2007). En fonction du composé en question, les autres actions des flavonoïdes et proanthocyanidines sont diverses. Par exemple, on peut retrouver des actions anti-inflammatoires ou antinéoplasiques. L'un des plus marquants de leurs avantages est leur innocuité. En effet on en retrouve dans de nombreux aliments, ce qui fait que de nombreux animaux y sont exposés de manière importante quotidiennement sans signe d'effets néfastes.

D. Les tannins

Sur la base de leur structure, deux types de tannin ont été identifiés. Les tanins condensés sont composés d'un assemblage de flavonoïdes et de proanthocyanidines, sans pour autant en avoir les propriétés. Les tannins hydrolysables sont construits à partir d'un cœur de glucose, rarement un autre monosaccharide ou un polyol, sur lequel sont fixés des dérivés de catéchine.

Les tannins ont la capacité de se lier aux protéines sans distinction. On les utilise donc fréquemment pour ralentir les pertes protéiques, comme par exemple les transsudats associés aux dermatites atopiques, les lésions de la peau, les diarrhées ou les hémorragies cutanées ou digestives (Yarnell 2007). Les tannins ne se fixent pas seulement aux protéines, mais aussi à d'autres composés comme les cations divalents et les alcaloïdes. Il est donc déconseillé d'administrer des tannins simultanément à une autre médication car ils sont susceptibles d'en diminuer l'absorption ou l'activité. Ainsi les plantes riches en tannins s'intègrent mal dans les formules de phytothérapie même s'ils peuvent être utilisés pour diminuer la toxicité de certaines plantes. Les tannins peuvent causer des nausées.

E. Les terpénoïdes de faible poids moléculaire, phénylpropanoïdes et huiles essentielles

Les terpénoïdes sont synthétisés à partir d'isoprène, des molécules à cinq carbones par la voie des mévalonates et des désoxyxyluloses. Les plus simples sont constitués de deux unités isoprène et sont appelés les monoterpénoïdes. Les sesquiterpénoïdes sont construits à partir de trois unités isoprène. Ces deux types de molécule sont regroupés sous le terme terpénoïdes de faible poids moléculaire et sont assez légers pour être volatils. Les phénylpropanoïdes sont structurellement différents. Ils sont synthétisés par la voie de l'acide cinnamique.

Les terpénoïdes de faible poids moléculaire et les phénylpropanoïdes sont le type de molécule le plus varié des plantes identifiées (Yarnell 2007). C'est cette diversité qui est à l'origine de leurs propriétés chimiques et thérapeutiques variées. Malgré cela ils partagent certaines de leurs propriétés. Ils sont lipophiles et ont une odeur et une saveur fortes.

Les huiles essentielles sont des concentrés de multiples terpénoïdes de faible poids moléculaire et de phénylpropanoïdes et possèdent donc leurs propriétés. Elles sont préparées par distillation à la vapeur ou pression à froid. Le chauffage peut modifier les molécules présentes qui sont donc différentes de la plante de départ. La concentration des huiles essentielles est telle que leur potentiel thérapeutique et toxique est majoré par rapport à la plante initiale. En effet, on les considère comme potentiellement létales et elles sont administrées en très faible dose.

F. Les diterpénoïdes

Les diterpénoïdes sont composés de quatre unités isoprène et partagent leurs diversités avec les terpénoïdes de faible poids moléculaire. On en sait peu à leur sujet.

G. Les résines

Les résines sont un mélange liposoluble constitué d'une fraction volatile et d'une fraction non volatile. La fraction non volatile est habituellement composée de diterpénoïdes et de triterpénoïdes. Les résines sont collantes et durcissent quand elles sont exposées à l'air. Les gommes et les mucilages ne sont pas des résines, mais des mélanges épais et collants de polysaccharides. Les gommes et les résines peuvent se former séparément puis se mélanger pour donner une gomme-résine qui est chimiquement distincte. La plupart des résines ont des propriétés antimicrobiennes et cicatrisantes. Elles sont généralement sûres mais peuvent provoquer des allergies de contact.

H. Les saponines triterpénoïdes et stéroïdiennes

Les saponines triterpénoïdes sont des molécules pentacycliques synthétisées à partir d'isoprènes. Les saponines stéroïdiennes sont des molécules tétracycliques synthétisées à partir d'acétyl coenzyme A. Ces composés sont lipophiles mais comme les glycosides, ils présentent une extrémité hydrophile, là où la glycone est attachée. Ils sont donc émulsifiants et détergents. Cette propriété semble aussi améliorer l'absorption par l'estomac de certains autres constituants lors d'administration simultanée. Les saponines diminuent l'absorption,

augmentent l'excrétion et inhibent la synthèse hépatique de cholestérol (de Jong, Plat, and Mensink 2003). Elles semblent immunomodulatrices (Bouic et al. 1999) et montrent des effets antinéoplasiques *in vitro* (de Jong, Plat, and Mensink 2003). Les saponines peuvent provoquer des troubles gastro-intestinaux et peuvent être administrées lors d'un repas pour en diminuer les effets néfastes. Elles peuvent causer des hémolyses, surtout en cas d'injection intraveineuse ou lorsqu'elles sont absorbées en quantité trop importante par l'estomac.

I. Les alcaloïdes

Ces composés hétérocycliques contiennent du nitrogène. On en trouve peu dans la nature, l'atropine et la scopolamine en sont des exemples. Les pseudoalcaloïdes sont des terpénoïdes contenant du nitrogène. Les protoalcaloïdes contiennent une amine en dehors des hétérocycles. Les proto et pseudoalcaloïdes ont des propriétés chimiques et biologiques assez similaires aux alcaloïdes pour y être inclus. Les alcaloïdes sont généralement trouvés sous la forme de sels. Cette forme est indispensable car elle les rend hydrosolubles. Ils ont une saveur âpre et peuvent agir comme stimulants digestifs. Ils sont souvent considérés comme potentiellement toxiques car ils ont généralement une activité puissante même à faible dose. Les surdoses sont possibles.

J. Les lignanes et lignines

Les lignanes sont composées de deux unités phénylpropanoïdes assemblées. De nombreux groupes fonctionnels peuvent y être fixés. Généralement, ce sont des molécules lipophiles. Les lignines sont aussi des polymères de phénylpropanoïdes mais dont la chaîne est plus longue. Elles agissent principalement comme fibres alimentaires. La plupart de ces composés sont relativement sûrs mais considérés comme peu intéressants en phytothérapie. Il n'y a donc que peu de recherches à leur propos.

K. Les lipides et cires

Les lipides, même s'ils sont davantage connus pour leur intérêt nutritionnel, peuvent avoir un intérêt thérapeutique important. Mais de tels effets nécessitent de fortes doses et sont souvent peu atteignables en pratique à partir de plantes fraîches. Les cires sont similaires aux acides gras mais leur squelette est plus grand que celui de la glycérine.

III. Comment constituer un produit de phytothérapie ?

A. La fabrication de produits de phytothérapie

Il est bien établi aujourd'hui que la composition de plantes d'une même espèce peut varier de manière importante selon la façon dont elles sont cultivées (Fougère and Wynn 2007). Les facteurs pouvant en être responsables sont la disponibilité en eau, le type de fertilisant, la température et bien d'autres encore. D'autres facteurs comme l'utilisation de plantes fraîches ou séchées, le transport, et les procédés de fabrication peuvent eux influencer la qualité et donc la valeur thérapeutique du produit fini. Des procédés de contrôle de la qualité des plantes existent dans certaines grandes compagnies mais ne sont pas disponibles en médecine vétérinaire quotidienne. Le meilleur moyen de ne pas être soumis à ces

variations est de trouver une pharmacie ou un fournisseur fiable et d'utiliser ses produits de manière cohérente.

1. Les procédés de fabrication

La fabrication de produits de phytothérapie doit avoir pour but d'assurer la qualité et la sécurité du produit (fig 13). Pour cela, ces produits doivent être réalisés en suivant les bonnes pratiques agricoles et les bonnes pratiques de récolte relatives aux matières premières d'origine végétale établies par l'OMS. Il est donc important pour le praticien de s'assurer que la bonne espèce est utilisée, que le produit a été réalisé et stocké dans de bonnes conditions et qu'il n'est ni altéré ni falsifié.

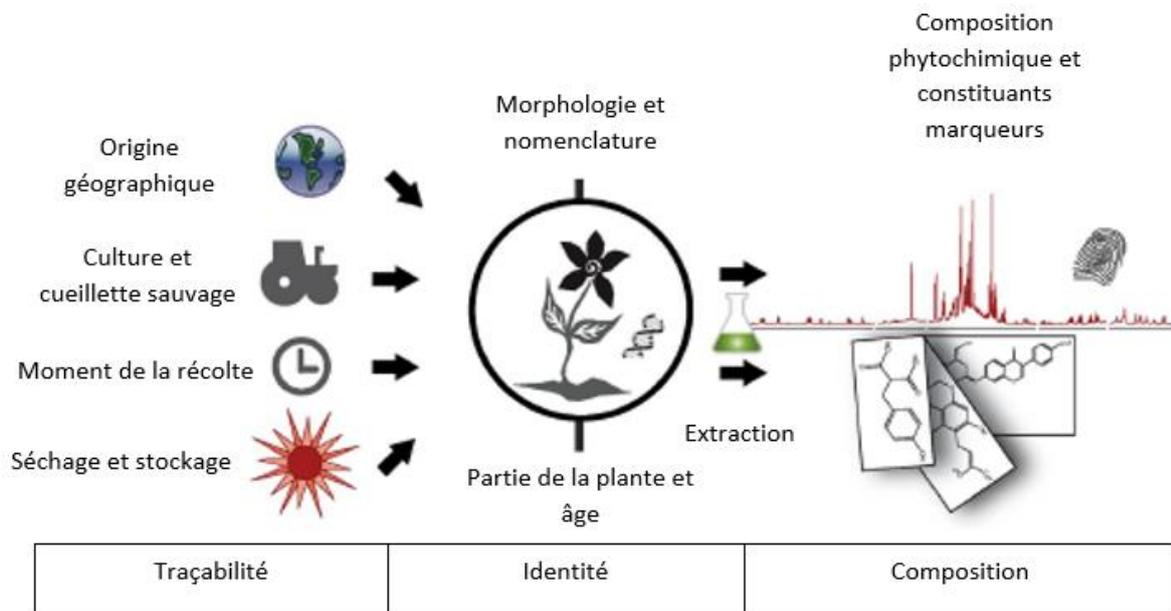


Figure 13 : Paramètres affectant la qualité du produit final. D'après (Simmler et al. 2018)

Afin de garantir la sécurité et l'efficacité des produits de phytothérapie, la bonne identification des plantes est indispensable. Remplacer une matière première par une autre peut être un problème très sérieux car certaines sous-espèces d'une même plante peuvent être moins actives voire toxiques. Il est donc primordial d'être informé sur la source, la partie utilisée (tab V), la description et l'identification de la plante, mais aussi sur d'éventuelles contaminations par des pesticides, des microbes, des moisissures, des nuisibles ou des corps étrangers, ainsi que sur la pureté et la puissance du produit. Toutes ces contaminations peuvent compromettre la sécurité et l'efficacité d'un produit même si le praticien les fabrique lui-même. Dans ce cas, il s'agit de préparations magistrales qui ne peuvent être utilisées qu'en l'absence d'autres produits disponibles selon le principe de la cascade (AFMPS 2013) et selon certaines règles strictes (ANSES 2012).

Tableau V : Composés hydrophiles et hydrophobes des plantes et leurs compartiments de stockage. D'après (Klein 2007)

Composés hydrophiles	Composés hydrophobes
Vacuole : - Alcaloïdes, acides amidés non protéiques, saponines et terpénoïdes - Glycosides, flavonoïdes, tannins, anthocyanes, glucosinolates, cyanogènes et amines	Cuticule : - Cires et flavonoïdes lipophiles
Laticifère : - Acides aminés non protéiques, alcaloïdes, cyanogènes et glycosides cardiaques	Trichome : - Monoterpènes et sesquiterpènes
Apoplasme : - Tannins	Canaux résinifères : - Terpènes et flavonoïdes lipophiles
	Laticifère : - Polyterpènes, diterpènes, quinones et flavonoïdes lipophiles
	Cellules oléagineuses : - Anthraquinones et terpénoïdes
	Membrane plastidiale : - Ubiquinones et tetraterpènes

En comparaison des médicaments conventionnels, la phytothérapie montre des différences majeures :

- On les définit par leur biologie plutôt que par leur chimie
- On ne connaît pas toujours le principe actif présent
- La qualité et la disponibilité des matières premières ne sont pas forcément stables dans le temps
- La standardisation, la stabilité et les contrôles de qualités sont problématiques

2. La standardisation

La standardisation signifie ramener un produit, une production à une norme, à un modèle unique ou à un petit nombre de modèles aux caractéristiques définies (Larousse 2020b). Dans le cas de produits de phytothérapie, le but est de réduire les variations inhérentes à la composition des produits naturels par le biais de pratiques assurant la qualité du produit tout au long des procédés de culture et de fabrication. Les extraits de plantes standardisés sont aujourd'hui communs dans le commerce. Ils sont préparés par macération, percolation ou distillation. Pour les extraits liquides, les solvants principalement utilisés sont l'éthanol, l'eau ou un mélange des deux. Les extraits solides sont préparés par évaporation du solvant utilisé pour extraire les composants de la matière première.

Les plantes contiennent plusieurs centaines de constituants, dont certains d'entre eux en très faible quantité. Ainsi, malgré les techniques d'analyse chimique poussées disponibles aujourd'hui, il est rare de pouvoir isoler et caractériser tous les métabolites présents dans un extrait de plante. Par conséquent, les marqueurs utilisés pour la standardisation ou les

contrôles de qualité des produits n'ont pas forcément de lien avec leur action thérapeutique. Il est aussi probable qu'il existe une variation dans la quantité de composés marqueurs. La standardisation et les contrôles de qualité sont donc plus difficiles en phytothérapie qu'en médecine conventionnelle et leur pertinence peut être questionnable. La seule certitude que nous avons est que cela améliore la reproductibilité des préparations, mais peut-être pas la qualité.

3. Une prescription individualisée

Prescriptions simples et spécifiques

Historiquement, on utilisait une plante pour soigner une maladie particulière, c'est ce qu'on appelle une prescription simple. Par exemple, l'utilisation de cranberry pour soigner une infection des voies urinaires est une prescription simple (Wynn and Fougère 2007). La prescription simple peut être une étape pour le praticien afin d'en apprendre plus sur les plantes qu'il utilise avant de passer à l'étape des formules.

Certains praticiens pensent que les plantes ont une indication spécifique. Ainsi un diagnostic spécifique requière un traitement spécifique et une plante est recommandée pour un symptôme et un patient particulier. Parmi les plantes disponibles, on en choisit une seule en fonction de l'état de santé du patient et de la représentation de la maladie chez lui. Ce mode de prescription se rapproche de celui de l'homéopathie ou de la médecine conventionnelle.

Les formules de phytothérapie

Lorsqu'on utilise la phytothérapie, avoir une pharmacie fournie est indispensable. En effet, le phytothérapeute veut anticiper et traiter les problèmes associés et les éventuels effets secondaires du traitement. Ainsi, on attend d'une formule de phytothérapie :

- Qu'elle traite avec une ou plusieurs plantes le symptôme majeur ;
- Qu'elle réduise les effets secondaires et supporte les symptômes mineurs ;
- Qu'elle aide à supporter d'autres signes ou d'autres systèmes chez le patient.

4. La posologie

Les facteurs à prendre en compte pour choisir le dosage sont : la voie d'administration, la fréquence, le degré d'absorption, l'âge et la condition du patient et les caractéristiques physiologiques relatives à l'individu et à son espèce. Heureusement, de nombreux fabricants de produits vétérinaires fournissent les informations d'utilisation nécessaires. Mais pour les praticiens réalisant leurs propres prescriptions, déterminer la bonne dose pour chaque patient peut être difficile. Si les extraits sont correctement réalisés, dans une forme compacte et pratique, cela confère une flexibilité qui peut être très intéressante pour les soins aux petits animaux.

5. Les formes galéniques

Les produits de phytothérapie sont réalisés à partir de plantes fraîches, de plantes séchées ou d'extraits de plantes. Ce sont ces éléments qui permettront de fabriquer capsules,

comprimés, pilules, baumes, huiles, onguents, jus et teintures. La forme choisie dépend de la constitution de la plante de départ, des éléments que l'on veut récupérer, de l'appétence de la forme définitive et bien sûr du patient (tab VI). Par exemple, les plantes entières, fraîches ou séchées, sont la forme qui conserve le mieux les principes actifs, mais c'est aussi celle qui requière de plus grands volumes, peut présenter une faible appétence et est potentiellement faiblement biodisponible. Bien sûr, il faut tenir compte de l'espèce cible, en effet cette forme est préférée chez les ruminants et les chevaux.

Tableau VI : La solubilité des constituants des plantes. D'après (Fougère and Wynn 2007)

Constituants	Exemples de plantes en contenant	Solubilité
Alcaloïdes	Hydraste, lobélie, sanguinaire, coridale	Très solubles dans l'alcool. Peu solubles dans l'eau. Le vinaigre en améliorerait l'extraction.
Huiles essentielles	Menthe poivrée, lavande, thym, arbre à thé	Très solubles dans l'alcool. Peu solubles dans l'eau. Sont bien extraites dans les huiles fixes.
Glycosides	Aubépine, réglisse, chardon-marie, gentiane.	Solubles dans l'eau et l'alcool.
Mucilages	Orme rouge, guimauve, pourpier	Solubles et mieux extraits dans l'eau froide, précipitent en présence d'alcool. Souvent utilisés à l'état frais ou juste séché.
Polysaccharides	Astragalus, champignons, eupatoire, échinacée.	Solubles uniquement dans l'eau, précipitent en présence d'alcool.
Résines	Romarin, propolis, grindelia	Solubles dans l'alcool et les huiles chaudes mais pas dans l'eau.
Saponines	Ginseng, yucca, igname sauvage.	Solubles dans l'eau.
Tannins	Hamamélis, feuille de mûre.	Solubles dans l'eau et la glycérine.

Les types de préparations de phytothérapie sont :

- Extractions aqueuses :
 - Infusions
 - Décoctions
- Extractions huileuses
- Teintures
 - Alcool
 - Glycérine
 - Vinaigre
- Nourrissage direct avec des plantes fraîches ou séchées
- Sucs
- Sirops et miels
- Autres préparations spéciales

Formes séchées

Les plantes séchées ont été récoltées, séchées et parfois réduites en poudre. Le principal problème de cette forme est le fait que le solvant utilisé soit l'eau. Il peut donc y manquer les principes actifs insolubles dans l'eau.

Teintures et extraits liquides

Les teintures sont préparées à base de plantes, et de solvant. Les teintures et extraits liquides sont les formes liquides les plus utilisées en phytothérapie. En effet, combiner des liquides rend la formulation et la prescription plus faciles. Il existe différentes méthodes pour en obtenir :

- La macération : Les plantes séchées sont trempées dans le solvant à température ambiante pendant un temps défini.
- La percolation : Les plantes séchées et moulues sont trempées dans le solvant pendant plusieurs heures. Ainsi imbibées, elles sont placées dans un percolateur qui n'est autre qu'un grand cylindre en verre ou métal. Ensuite, du solvant est rajouté par-dessus les plantes. Le tout est ensuite laissé à macérer pendant vingt-quatre heures à plusieurs semaines en fonction de la plante utilisée. Un robinet au bas du percolateur permet de récupérer le percola au goutte à goutte dans un contenant fermé.
- La dilution : Certains fabricants réalisent des extraits très concentrés en réduisant le volume de liquide sous vide partiel, puis le diluent dans un autre liquide. Ce procédé nécessite souvent l'utilisation de chaleur. Il est donc considéré comme de moins bonne qualité car la chaleur peut endommager les composants des plantes.

Les principaux avantages des teintures sont :

- L'utilisation de l'alcool comme solvant
- Elles sont concentrées
- Elles ont une bonne durée de conservation
- Elles sont pratiques d'utilisation

L'alcool est un bon solvant et forme des teintures dont la durée de vie est presque illimitée tant qu'il n'y a pas formation de précipité. Afin d'extraire à la fois les composants hydrosolubles et liposolubles, l'alcool peut être mélangé à l'eau dans des proportions allant de vingt pour cent d'eau et quatre-vingts pour cent d'alcool, à cent pour cent d'alcool. (Fougère and Wynn 2007)

Les extraits alcooliques sont concentrés et ont l'absorption gastro-intestinale et la biodisponibilité la plus rapide (Fougère and Wynn 2007). Il semble que l'alcool conserve les composés actifs en solution après l'ingestion, permettant une absorption plus facile. Les extraits alcooliques ont un goût très désagréable pour les chiens et les chats. Mais la quantité à administrer est très faible et l'utilisation est très facile ce qui rend les teintures populaires chez les phytothérapeutes.

Les extraits glycinés

Les macérats glycinés utilisent la glycérine et l'eau comme solvant. Ils ont un goût sucré et sont donc beaucoup plus appétents que les extraits alcooliques. Ils présentent la même facilité d'utilisation que les teintures et peuvent même être mélangés aux extraits alcooliques. Les extraits de plantes fraîches s'utilisent très bien avec la glycérine car elle préserve les plantes plutôt que d'extraire les composants des cellules végétales. La glycérine extrait bien les tannins et peut aider à éviter leur précipitation en mélange avec l'alcool. L'inconvénient est que la glycérine ne conserve pas comme l'alcool et donc le risque de contamination microbienne est réel, particulièrement dans les préparations à partir de plantes fraîches. Les macérats glycinés se conservent mieux au frais et dans un endroit sec car ils peuvent moisir. Pour éviter cela, ils peuvent être mélangés avec de l'alcool.

Le remplacement est le fait de chauffer de manière douce un extrait fluide pour y faire évaporer l'alcool ou l'eau. Lorsque le volume désiré est atteint, on y adjoint de la glycérine jusqu'à avoir le volume initial.

Les extraits vinaigrés

Du vinaigre peut être ajouté à l'alcool, l'eau ou la glycérine afin d'améliorer l'extraction de certains constituants, particulièrement les alcaloïdes (Fougère and Wynn 2007).

Les extraits au CO₂ supercritique

Cette méthode d'extraction est relativement récente. On peut citer le fait que le CO₂ soit non inflammable, non toxique, qu'il est chimiquement inerte, qu'il n'y a pas de problème d'oxydation du produit et qu'il pose moins de problèmes de sécurité que les solvants classiques (Herzi 2013). Cette méthode peut donc être considérée comme sûre. L'extraction consiste en l'injection de CO₂ à l'état supercritique dans une chambre remplie de matière végétale. Dans cet état, le CO₂ est très dense et fonctionne comme un liquide, il extrait les composés lipophiles des plantes (fig 14). Le résultat est donc un éventail de produits lipophiles, ce qui est aussi un inconvénient car la méthode ne peut donc pas fonctionner pour toutes les plantes. Le CO₂ supercritique présente aussi les inconvénients d'être coûteux et difficile à se procurer. Les avantages du CO₂ supercritique sont :

- Il ne reste pas de solvant ni de résidus chimiques dans le produit fini car le CO₂ s'évapore à température ambiante.
- Il ne nécessite pas de forte température, l'extraction se fait à 31,1 degrés Celsius (Herzi 2013). Ainsi les constituants ne sont pas dégradés par l'extraction.
- Il ne produit pas de résidus environnementaux
- Il permet de réaliser des produits hautement concentrés ne contenant pas d'eau, de sucre ni de protéine, donc ayant une conservation très satisfaisante sans ajout de conservateurs.

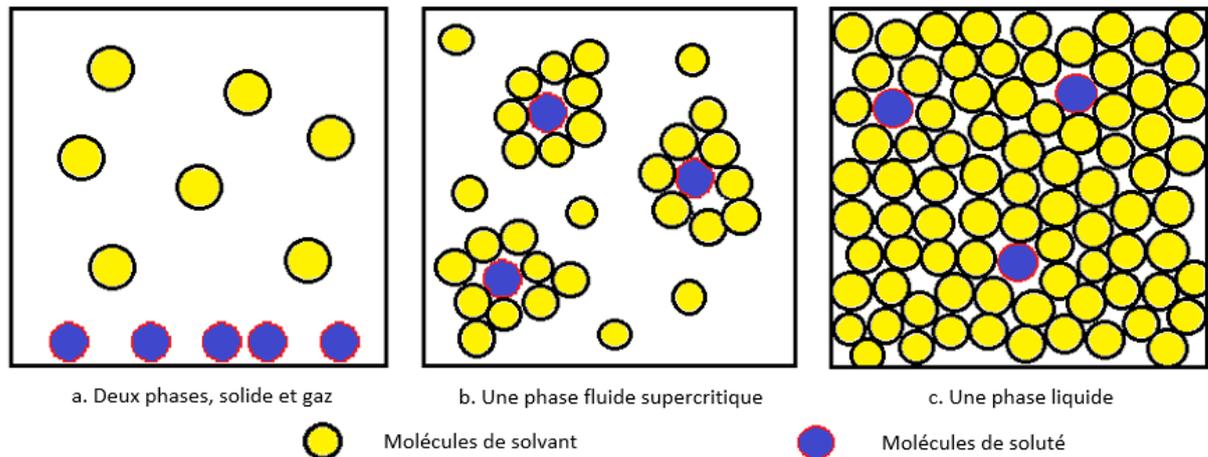


Figure 14 : Comparaison des phénomènes d'agrégation dans différentes phases. D'après (Herzi 2013)

Les extraits de plantes fraîches

Les teintures de plantes fraîches sont réalisées à partir de produits frais plutôt que séchés. Dans certains cas, le séchage modifie la composition chimique des plantes, les rendant moins efficaces (Fougère and Wynn 2007). Cependant, les plantes fraîches prennent plus de place et contiennent plus d'eau, il faut donc plus de solvant pour contenir toute la matière. De plus, le volume d'eau présent va s'ajouter au solvant, ce qui va diluer le produit fini et rendre la réalisation de produits concentrés plus difficile. Il faut faire attention au taux d'alcool ajouté au produit car cela peut affecter la solubilité de certains constituants. Par exemple, dans un fort taux d'alcool, les mucilages précipitent. Les tannins et les alcaloïdes peuvent aussi précipiter.

6. Stabilité des produits

Les plantes séchées sont assez délicates et nécessitent d'être stockées à l'abri de la chaleur et de la lumière. Les extraits secs ont une durée de vie plus longue mais les plantes séchées depuis trop longtemps perdent leur arôme, leur couleur et leur potentiel à cause des phénomènes d'oxydation. Ainsi l'aspect et l'odeur des plantes séchées sont un bon indicateur de leur état de conservation. Les capsules protègent de l'oxydation mais doivent quand même être utilisées dans l'année. Les extraits aqueux ont une durée de vie d'environ vingt-quatre heures mais peuvent être congelés. Les extraits vinaigrés peuvent se conserver six mois. Les macérats glycinés sont plus enclins à la contamination microbienne mais peuvent être stockés dans des contenant stérilisés et réfrigérés et ainsi se conserver un à deux ans. Les

teintures d'alcool se conservent deux ans, voire, d'après certains phytothérapeutes, jusqu'à dix ans, tant que le produit n'a pas précipité. (Fougère and Wynn 2007)

La stabilité doit être prise en compte depuis la préparation des matières premières jusqu'au produit fini. Certains constituants sont thermosensibles et les plantes en contenant doivent être séchées à faible température. Par ailleurs, certains principes actifs sont détruits par l'activité enzymatique qui peut perdurer longtemps après la récolte. Il est indispensable de prendre en compte ces facteurs car la valeur thérapeutique du produit en dépend.

B. Toxicité

Même si l'utilisation de la plupart des agents de phytothérapie est sûre, elle nécessite d'être réalisée sous la supervision de praticiens instruits sur les risques d'effets indésirables et d'intoxication. De nombreuses plantes utilisées depuis des années sont suspectées d'être carcinogènes ou hépatotoxiques. Presque tous les remèdes de phytothérapie contiennent de multiples constituants biologiquement actifs. Le risque d'interactions avec les médicaments conventionnels n'est donc pas négligeable. Il a aussi été prouvé que certaines plantes ont une action sur les enzymes métabolisant les médicaments, comme l'enzyme hépatique P-450, ce qui peut être préoccupant car médicaments et plantes sont régulièrement utilisées ensemble (Moreira et al. 2014). Cela peut être à l'origine d'une modification du métabolisme d'autres molécules, ce qui peut mener à une efficacité et une toxicité augmentées ou diminuées. De la même manière, l'existence concomitante d'une maladie rénale ou hépatique peut prédisposer aux effets indésirables. Ainsi la démonstration de l'innocuité de la phytothérapie devrait inclure tous ces paramètres.

Il existe trois différences fondamentales entre la phytothérapie et la pharmacologie conventionnelle (Vickers and Zollman 1999). Tout d'abord, les phytothérapeutes utilisent des extraits de plantes non purifiées qui contiennent une multitude de constituants agissant en coordination avec des effets additifs voire synergiques. Ensuite, de nombreuses plantes sont utilisées ensemble. La théorie d'additivité et de synergie est considérée comme applicable entre les plantes aussi. Dans la médecine conventionnelle, l'utilisation de trop nombreuses molécules n'est pas souhaitable car elle augmente le risque d'effets secondaires et d'interactions. Pour finir, les phytothérapeutes ont une approche plus globale et prennent en compte d'autres éléments que la maladie elle-même.

Beaucoup de composants chimiques issus des plantes sont biologiquement actifs, et avec une exposition suffisamment importante, peuvent être toxiques. Dans la littérature, nombreux sont des cas d'effets secondaires sévères voire potentiellement mortels à la suite d'une administration de préparation de phytothérapie. L'empoisonnement d'un animal peut arriver de différentes manières, par exemple par l'utilisation d'un remède contenant un toxique connu. Mais aussi, comme en médecine conventionnelle, l'administration d'un mauvais remède ou la consommation d'un remède mal conservé, peut y conduire. Il est particulièrement important pour les vétérinaires de connaître les sensibilités de chaque espèce aux effets des différents constituants des plantes.

Les huiles essentielles ont un potentiel toxique souvent supérieur aux autres formes de phytothérapie car elles sont très concentrées. Il est recommandé de ne pas utiliser

certaines d'entre elles. De plus, les informations obtenues sur leur toxicité proviennent de leur utilisation en laboratoire sur des souris ou des rats, il est donc difficile d'extrapoler directement ces informations à d'autres espèces.

1. Falsification de produit

Les témoignages de falsification ne sont pas rares dans la littérature (Simmler et al. 2018) (Crighton et al. 2019). Dans les produits phytopharmaceutiques, on peut retrouver des métaux lourds, des toxiques naturels, mais aussi des produits pharmaceutiques conventionnels tels que des sédatifs, des stimulants ou des anti-inflammatoires, sans pour autant qu'ils soient indiqués dans la composition. Le but de cela peut être d'apporter une action immédiate en attendant que les principes actifs des plantes fassent effet, ou tout simplement par manque d'efficacité du produit sans ces propriétés. Dans tous les cas, cela va à l'encontre de la loi, des principes de la phytothérapie et même de la médecine.

2. Interactions entre plantes et médicaments

Une interaction entre plante et médicament se produit lorsqu'un constituant de la plante va interférer avec l'effet pharmacologique d'un médicament conventionnel ou l'inverse. Cela peut mener à une augmentation ou une diminution de l'action de l'une ou de l'autre des médecines, ou à l'apparition d'un effet non connu lors de leur utilisation séparée (Poppenga 2002). Les interactions pharmacocinétiques peuvent être l'altération de l'absorption, du métabolisme, de la distribution ou de l'élimination d'un médicament ou d'un constituant d'une plante, avec comme résultat une modification de la concentration en principe actif sur le site d'action. Les fibres alimentaires, les mucilages et les tannins sont de bons exemples de plantes altérant l'absorption au niveau de l'estomac. Les plantes contenant des constituants induisant la production d'enzymes du métabolisme hépatique peuvent modifier le métabolisme ou l'élimination de principes actifs. Par exemple, cela peut augmenter la toxicité de certains constituants en augmentant la production de métabolites réactif. A l'inverse, une détoxification augmentée de principes actifs peut en diminuer la toxicité mais aussi l'efficacité. Par ailleurs, l'utilisation des sites de fixation d'un médicament par un autre principe actif peut augmenter la concentration en médicament non lié au niveau du site d'action. Ainsi cela peut être antagoniste ou agoniste en fonction du mode d'action du médicament.

3. Diagnostic et traitement de l'intoxication

Sans historique d'exposition à une plante, le diagnostic d'intoxication peut être difficile. Les signes cliniques sont souvent non spécifiques et l'animal peut présenter des signes de pathologie sous-jacente. Le contenu gastrique en cas de vomissements ou le matériel de lavage gastrique peuvent être examinés à la recherche de restes de plantes ou d'autres formulations. Les huiles essentielles peuvent être détectées grâce à leur odeur forte pouvant être présente sur la peau ou dans le contenu gastrique. Certains laboratoires ont les moyens de détecter les falsifications de produits, mais ce sont rarement des laboratoires vétérinaires et la confirmation de l'exposition ou de l'intoxication est souvent impossible. Il existe rarement d'antidote. Le traitement consiste en des procédures de détoxification comme la

perfusion, l'induction de vomissements ou l'administration de charbon actif avec ou sans laxatifs (Wynn and Fougere 2006). Le reste du traitement est généralement symptomatique.

IV. Utilisation de la phytothérapie en oncologie

A. L'oncologie intégrative

1. Définition

On définit l'oncologie intégrative comme une thérapie anticancéreuse centrée sur le patient et basée sur des preuves, qui utilise des pratiques centrées sur le corps et l'esprit, des produits naturels et/ou des adaptations du mode de vie venant de différentes traditions, utilisée parallèlement aux traitements conventionnels du cancer (Witt et al. 2017). Le terme « médecine intégrative » a largement remplacé la désignation plus longue, « médecine complémentaire et alternative ». L'oncologie intégrative a pour but d'optimiser la santé, la qualité de vie et les résultats cliniques, tout au long des soins aux patients cancéreux tout en les aidant à lutter de manière active avant, pendant et au-delà du cancer. L'oncologie intégrative combine la médecine conventionnelle et la médecine complémentaire dans un cadre de sécurité et d'efficacité. Le but est de conjuguer l'efficacité de ces deux médecines avec une approche sûre, globale, personnalisée et basée sur des évidences, afin de maximiser la sécurité et l'efficacité. (N. Robinson 2019)

L'une des questions les plus fréquemment posées par les clients est de savoir s'il existe une approche « naturelle » qui peut remplacer des thérapies plus conventionnelles comme la chirurgie, la chimiothérapie ou la radiothérapie. Malheureusement, il n'existe pas de « remède » fiable au cancer non conventionnel. Cependant, comme la recherche met en lumière la capacité des produits botaniques à stopper la progression des tumeurs dans certaines tumeurs, l'incorporation d'approches intégratives peut devenir plus importante dans les soins globaux aux patients atteints de cancer. De plus, la poursuite de la médecine intégrative pendant et après la chimiothérapie et/ou la radiothérapie peut stimuler les défenses de l'hôte, réduire les effets secondaires du traitement conventionnel, accélérer la guérison et favoriser la reprise de la vie quotidienne normale. Les clients veulent et ont besoin de conseils factuels fondés sur la science sur lesquels les thérapies offrent le plus d'aide et le moins de mal, et des vétérinaires qui évaluent scientifiquement les avantages et les risques de la médecine intégrative occuperont un rôle central et une responsabilité dans la fourniture d'une éducation vitale pour ceux qui en dépendent. (N. Robinson 2019)

Une enquête de 2006 auprès de propriétaires ayant acquis leur animal au Colorado State University Cancer Center a montré que 76% des propriétaires concernés utilisent des médecines complémentaires pour améliorer le bien-être (N. G. Robinson 2013). Les autres raisons données à cela sont : réduire la douleur, la toxicité du traitement ou améliorer l'appétit. Bien sûr cela n'est pas représentatif de la globalité mais montre bien les motivations des propriétaires qui peuvent être nombreux à s'intéresser aux médecines complémentaires.

Les plantes utilisées en cancérologie peuvent présenter différents effets, comme anticancéreux, anti-inflammatoire, antioxydant ou analgésique entre autres. Celles qui aident

au maintien d'une bonne qualité de vie sont les cicatrisants, utilisés par exemple avant ou après une radiothérapie, les anxiolytiques pour diminuer la charge que représente le cancer ou les traitements conventionnels, et les antiémétiques. La plupart des plantes possèdent un effet antioxydant, certaines sont d'ailleurs assez fortes pour risquer d'antagoniser les bénéfices d'une éventuelle chimiothérapie (N. G. Robinson 2013).

2. Comment intégrer la phytothérapie à l'oncologie

Les produits de phytothérapie peuvent avoir la capacité d'inhiber la prolifération cellulaire, d'induire l'apoptose, de réduire l'angiogenèse, de retarder la capacité à métastaser et même d'augmenter les effets de la chimiothérapie (Tan et al. 2011). La difficulté est de savoir quelles plantes prescrire et dans quels cas. De plus, la façon dont les composés biochimiques de la plante interagissent et éventuellement interfèrent avec les traitements conventionnels est rarement connue. La pharmacocinétique et la pharmacodynamique des plantes sont encore très peu connues chez l'animal. On peut alors se demander comment les différentes espèces absorbent, métabolisent et éliminent ces composés qui sont parfois multiples. Les professions médicales devraient insister sur les instructions qui décrivent les effets des différents agents de phytothérapie en des termes simples et compréhensibles de tous. Une approche semble bien correspondre aux principes des maladies chroniques telles que le cancer, c'est la médecine intégrative. Cette approche a pour principe de réunir une équipe pluridisciplinaire travaillant ensemble et de manière complémentaire afin de délivrer au patient des soins accessibles, holistiques, factuels mettant l'accent sur la prévention des maladies, la santé, la guérison et la promotion du mieux-être.

Les patients cancéreux utilisent de nombreuses méthodes comme l'acupuncture, la méditation, les plantes ou les suppléments alimentaires en plus de leurs traitements conventionnels (Witt et al. 2017). De nombreux termes ont été utilisés pour inclure ces thérapies dans les traitements conventionnels. Le terme commun était pendant longtemps « médecine complémentaire et alternative », « complémentaire » faisant référence à leur utilisation en association du traitement conventionnel, alors que « alternative » fait référence à leur utilisation seule. Seulement la plupart des malades et des médecins ne souhaitent pas une « alternative » mais sont plutôt intéressés par le fait d'utiliser d'autres thérapies pour aider les traitements conventionnels, augmenter leurs chances de survie, réduire les symptômes associés au cancer ou à son traitement, ou améliorer leur qualité de vie pendant et après le traitement (Witt et al. 2017). Ainsi le terme « intégrative » représente bien les soins procurés dans les grands centres où sont pratiqués ce genre de médecine.

Il existe de nombreux domaines où la médecine intégrative semble prometteuse. Notamment en termes de résultats physiologiques, psychologiques et fonctionnels ainsi qu'en terme de coût (Leach et al. 2019). Malgré les efforts réalisés ces dernières décennies pour apporter des preuves solides de l'efficacité et de la sûreté de cette intégration, les résultats obtenus n'ont apporté que peu de preuves qui supportent l'utilisation de la médecine intégrative (Cramer et al. 2013). Même si certaines revues indiquent que l'utilisation de cette dernière lors de maladies chroniques semble bénéfique, la rareté d'études de grande qualité, des constatations diverses et incohérentes et la variabilité des résultats et des populations étudiées rendent difficile l'obtention d'informations fiables. Le besoin de recherches plus

poussées et de résultats solides reste grand. Le développement d'études bien réalisées qui évaluent le potentiel de la médecine intégrative de manière cohérente avec ses principes est une étape nécessaire à la recherche dans ce domaine.

Les médecines complémentaires sont de plus en plus demandées par les patients et propriétaires d'animaux et des programmes de médecine intégrative sont établis partout à travers le monde (Cramer et al. 2013). Mais pour améliorer la qualité des soins apportés aux patients cancéreux, il nous faut plus de recherches cliniques sur les combinaisons sûres et efficaces de médecines conventionnelles et complémentaires. Parmi les objectifs visés par la phytothérapie, la réduction des effets indésirables est une demande fréquente. La doxorubicine, du fait de sa toxicité spécifique, a fait l'objet d'un certain nombre d'études. La diminution de la cardiotoxicité de la doxorubicine a déjà fait l'objet d'études expérimentales ou de revues scientifiques pour application à l'espèce humaine (Khan et al. 2014) (Hosseini and Sahebkar 2017). Ce domaine nécessite des fonds de recherche pour mettre en place les grandes lignes de la prise de décision clinique. Les études scientifiques et cliniques disponibles sur l'utilisation de traitements de phytothérapie en oncologie vétérinaire sont extrêmement peu nombreuses, malgré une demande et une attente réelles. On trouve des essais expérimentaux sur modèles rongeurs (rats et souris) visant à réduire les effets de la doxorubicine sur le rein (Jadhav et al. 2013) (Casella et al. 2017) (Naji Ebrahimi Yazd et al. 2018) ou la fonction cardiaque (Jadhav et al. 2013) (Khan et al. 2014) (Hosseini and Sahebkar 2017). Enfin, une étude clinique randomisée et en aveugle a permis de comparer l'intérêt thérapeutique de l'extrait de gingembre sur la prévention des nausées et vomissements chimio-induits vs l'utilisation d'ondansetron associé aux corticoïdes sur une petite cohorte de patientes traitées pour un cancer du chien avec de l'adriamycine et du cyclophosphamide. De façon intéressante, les résultats ne montrent pas de différences entre les groupes (Thamlikitkul et al. 2017)

Les patients atteints de cancer font face à une multitude de défis, car le traitement et la maladie peuvent les rendre malheureux. Heureusement, la recherche médicale révèle des façons dont les options d'intégration peuvent atténuer la souffrance des patients atteints de cancer et même améliorer la survie. Compte tenu de la popularité croissante de la médecine intégrative, les clients en oncologie sont impatients d'en apprendre davantage sur les options non médicamenteuses et non invasives. Grâce à une éducation scientifique appropriée, les vétérinaires peuvent guider les clients vers des approches légitimes, efficaces et rationnelles qui feront une différence positive et produiront de meilleurs résultats. (N. Robinson 2019)

B. Les risques liés à l'utilisation de la phytothérapie en oncologie

L'utilisation simultanée de phytothérapie et de soins conventionnels contre le cancer peut exposer à des effets indésirables. Ils sont particulièrement dus aux interactions des traitements complémentaires avec la chimiothérapie, la radiothérapie, les traitements hormonaux et autres traitements ciblés. Certaines plantes sont chimiosensibilisantes, d'autres radiosensibilisantes, elles peuvent donc rendre le traitement conventionnel plus puissant. À l'inverse, d'autres plantes peuvent directement antagoniser l'effet de médicaments conventionnels (N. G. Robinson 2013). Comme dans toute approche de traitement avec des substances chimiques, une attention toute particulière doit être portée à l'utilisation de

combinaisons de phytothérapie et d'agents de chimiothérapie cytotoxiques à faible indice thérapeutique.

PARTIE III : Mise en place d'un traitement préventif des effets indésirables digestifs lors de chimiothérapie anticancéreuse à la doxorubicine chez le chien

I. Objectifs

Les traitements de chimiothérapie sont des traitements qui sont souvent lourds. De plus, ils sont réalisés chez des animaux déjà affaiblis par leur maladie et aussi souvent par leur âge. Ils sont donc régulièrement accompagnés d'effets secondaires. L'utilisation d'un traitement complémentaire prend donc tout son sens.

On désire améliorer le confort de l'animal sans lui nuire, le traitement complémentaire doit donc être d'une totale innocuité, comme nous le verrons plus tard, c'est le cas des traitements de gemmothérapie. Les publications sur les traitements de gemmothérapie étant presque inexistantes en médecine vétérinaire comme en médecine humaine, la recherche dans ce domaine est indispensable à une utilisation de ces produits sur une base scientifique.

L'objectif est donc d'obtenir une première étude clinique pouvant servir de base scientifique à la gemmothérapie afin d'améliorer le confort des chiens sous traitement de chimiothérapie à base de doxorubicine.

II. Matériel et méthode

A. Approche de la gemmothérapie

1. Généralités

La gemmothérapie est appelée plus communément la médecine par les bourgeons. C'est un domaine de la médecine encore très peu connu, d'une part car les publications la concernant sont très rares et d'autre part par l'utilisation de formes galéniques peu adaptées. La gemmothérapie est une branche de la phytothérapie. Pour réaliser des préparations de gemmothérapie, on utilise les éléments embryonnaires de la plante, comme les bourgeons mais aussi les jeunes pousses et les radicules. Ces tissus sont cueillis et employés frais pour la fabrication de macérats glycéринés buvables.

Il existe deux formes galéniques de gemmothérapie :

- Le macérat glycéринé dilué à la première décimale Hahnemannienne qui se rapproche de l'homéopathie. Il est d'ailleurs défini dans les préparations homéopathiques de la pharmacopée Française.
- Le macérat glycéринé concentré auquel nous allons nous intéresser plus particulièrement ici.

Les éléments de la plante utilisés pour la fabrication de produits de gemmothérapie permettraient d'obtenir des préparations plus actives en comparaison à la phytothérapie classique (Viriot 2015). Cela attire de plus en plus l'attention des praticiens phytothérapeutes. On associe les produits de gemmothérapie à leurs actions stimulantes sur les organes d'élimination, drainantes et de désintoxication de l'organisme (Adrienne 2011).

Le bourgeon

Les bourgeons sont les formes initiales des rameaux à feuilles ou à fleurs, avant leur période de développement (Larousse n.d.). Ils sont constitués par des ébauches de feuilles immatures imbriquées autour du méristème et le protégeant. Le méristème est constitué de cellules indifférenciées, à vacuoles petites et denses, à parois minces à plastes non fonctionnels et qui se multiplient rapidement. Le bourgeon est à la fois une forme de croissance et de mise en sommeil de la plante. Lorsque les conditions ne sont pas propices au développement, la vie du végétal se concentre dans les bourgeons en attendant leur redéploiement à la belle saison. C'est un organe écailleux ou non que l'on retrouve à des localisations précises. On trouve les bourgeons apicaux ou terminaux à l'apex des tiges, les bourgeons axillaires à la base de la tige des feuilles et les bourgeons adventifs en dehors des points végétatifs.

On distingue les bourgeons végétatifs des bourgeons floraux, tous deux utilisés pour la gemmothérapie :

- Les bourgeons végétatifs peuvent être terminaux ou axillaires. Ils participent au développement des tiges et des rameaux végétatifs. Ils sont généralement petits.
- Les bourgeons floraux, eux, participent à la formation des fleurs et des rameaux florifères. Ils sont plus communément appelés « boutons floraux » et sont classiquement plus gros que les bourgeons végétatifs.

La composition phytochimique des bourgeons

Un méristème est présent dans chaque bourgeon. Ce sont des groupes de cellules souches totipotentes et non différenciées, qui peuvent donc donner des cellules spécialisées par différenciation. Ces zones d'organogénèse ne meurent jamais et les cellules les composant sont dans une phase de multiplication intense, et capables in vitro de reconstituer le végétal dans sa totalité (Fontaine 2017). Les bourgeons et les jeunes pousses contiennent plus d'acides nucléiques que les tissus différenciés. On y trouve principalement des vitamines, des oligoéléments, des minéraux, des enzymes, des facteurs de croissance, de la sève brute apportée depuis les racines ainsi que des constituants plus classiquement retrouvés dans les plantes comme les flavonoïdes et les phénols. (Viriot 2015). Ainsi ces tissus représentent une nouvelle indication thérapeutique absente chez les plantes adultes.

Phytohormones

Les phytohormones ou hormones de croissance végétales sont de petites molécules jouant un rôle prépondérant dans la régulation de la croissance des plantes. Contrairement aux hormones animales, elles sont capables de traverser les parois cellulaires. Elles sont très actives même à faibles doses. Les principales familles sont les auxines, les gibbérélines et les cytokinines. Ces molécules sont peu stables et on ne retrouve que leurs produits de

dégradation dans les macérats glycélinés. Leurs actions sont diverses et sont parfois fonction de leur concentration. Elles interviennent dans le débourrement des bourgeons en le stimulant ou en s’y opposant, elles favorisent la croissance en longueur de la plante ou la croissance des bourgeons terminaux, permettent la division cellulaire, stimulent la floraison, agissent sur la différenciation sexuelle, ralentissent le murissement de certains fruits et ralentissent la sénescence de tissus végétaux entre autres (Viriot 2015). Les principales phytohormones sont les auxines et la gibbérellines. L’auxine migre à travers la plante, depuis les feuilles jusqu’aux racines à travers les cellules. Elle est responsable de l’augmentation de taille des jeunes cellules avant la rigidification des parois, favorise la duplication de l’ADN et présente un effet anti-inflammatoire naturel. Les gibbérellines, elles, régulent la croissance du bourgeon mais aussi de la tige, des feuilles, des fleurs et des fruits, stimulent la synthèse d’ARN et sont aussi anti-inflammatoires (Adrienne 2011). Les hormones végétales disparaissent avec la formation de chlorophylle (Fontaine 2017).

Tableau VII : Les principales phytohormones et leurs rôles. D’après (Fontaine 2017)

Auxines	Gibbérellines	Cytokinines
<ul style="list-style-type: none"> - Hormones de croissance végétales - Nécessaires au développement de la plante - Permettent la croissance en longueur des plantes - Activité anti-inflammatoire et régénérateur tissulaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Plus de cent molécules différentes - Diverses activités dont la stimulation du débourrement des bourgeons - Activité anti-inflammatoire - Action synergique à l’auxine 	<ul style="list-style-type: none"> - Présentent dans la sève brute - Jouent plusieurs rôles dont l’activation des bourgeons latéraux, la formation des bourgeons, la stimulation des nouvelles pousses et la production de chlorophylle

Les cytokinines

Les cytokinines sont majoritairement produites au niveau de l’apex racinaire, avant d’être véhiculées par la sève brute. Entre autres, elles stimulent la croissance du végétal en stimulant les bourgeons latéraux et en induisant la formation de nouveaux bourgeons ou en activant la division cellulaire. Lors d’augmentation de la disponibilité en eau et en substances minérales, elles stimulent le métabolisme des jeunes pousses.

Autres substances contenues dans les bourgeons

Très peu de bourgeons ont fait l’objet d’études approfondies, mais on rencontre de nombreux principes actifs dans les bourgeons. On peut citer notamment les flavonoïdes qui ont une activité antioxydante et anti-inflammatoire en inhibant la synthèse des prostaglandines, les acides nucléiques, les acides aminés ou les enzymes ainsi que les oligoéléments et les vitamines. On y retrouve aussi de nombreux composés phytochimiques classiquement présents dans les plantes ainsi que leurs précurseurs qui sont eux uniquement retrouvés dans les bourgeons.

La fabrication de macérats glycérinés concentrés

En bref, la méthode est très comparable à celle de la fabrication de teintures mères. Les zones de récolte de bourgeons répondent à des normes strictes validées par l'organisme Ecocert. La plupart sont des sites sauvages mais la culture existe aussi. La période de récolte peut varier en fonction de la zone de récolte ainsi que des conditions météorologiques de l'année en question. Globalement, elle s'étend de fin février à juillet. La récolte se fait en suivant le Code de Bonnes Pratiques de Récolte fourni par L'OMS. Le ramassage à proprement parler respecte les règles nécessaires au respect du développement des arbres. La cueillette s'effectue tous les trois ans sur un même arbre et seulement un tiers des bourgeons sont prélevés. Les bourgeons sont ensuite envoyés dans un laboratoire d'analyse afin d'être triés, et contrôlés afin de s'assurer de l'espèce et de la non-contamination par des corps étrangers ou des agents pathogènes. La conservation entre la cueillette et la fabrication du produit fini se fait au frais mais sans congélation. Afin d'obtenir la meilleure efficacité, les bourgeons ou les jeunes pousses doivent être stabilisés dans l'heure qui suit leur récolte. Ils ne sont ni broyés ni coupés dans le but de ne pas dénaturer les principes actifs (Fontaine 2017).

Tableau VIII : Les zones de cueillette de quelques bourgeons et jeunes pousses. D'après (Viriot 2015)

Plante	Nom latin	Partie de plantes	Zone de cueillette
Argousier	Hippophae rhamnoides	Bourgeon	Rhône-Alpes Provence Alpes côte d'Azur
Aubépine	Crataegus oxyacantha	Bourgeon	Rhône-Alpes Franche Comté
Aulne	Alnus glutinosa	Bourgeon	Rhône-Alpes
Boulot pubescent	Betula pubescens	Bourgeon	Loire Haute Loire Puy de Dôme Rhône-Alpes
Cassis	Ribes nigrum	Bourgeon	Auvergne Bourgogne
Eglantier	Rosa canina	Jeune pousse	Pays de la Loire Rhône-Alpes
Figuier	Ficus carica	Bourgeon	Languedoc-Roussillon
Genévrier commun	Juniperus communis	Jeune pousse	Auvergne Rhône-Alpes
Noyer	Juglans regia	Bourgeon	Auvergne
Olivier	Olea europaea	Jeune pousse	Languedoc-Roussillon
Orme	Ulmus campestris auct	Bourgeon	Pays de la Loire
Pin des montagnes	Pinus montana	Bourgeon	Auvergne Rhône-Alpes
Romarin	Rosmarinus officinalis	Jeune pousse	Provence Alpes côte d'Azur
Tilleul	Tilia tomentosa	Bourgeon	Limousin

Les bourgeons sont ensuite mis à macérer pendant vingt jours dans un mélange composé d'un tiers d'eau, un tiers d'alcool à 96% et un tiers de glycérine naturelle tout en étant maintenus en mouvement. À la fin des vingt jours, la macération est filtrée par gravité puis extraite par pression douce. Le résultat est un macérat-mère hydro-alcool-glycériné dilué au vingtième. Ce macérat-mère est dit concentré car le macérat glycériné défini par la pharmacopée est lui encore dilué en fin de préparation pour obtenir une dilution au deux centième.

Tableau IX : Comparaison des macérats-mères concentrés et dilués. D'après (Fontaine 2017)

Macérat-mère	Dilution 1D
Basée sur la méthode du Docteur Pol Henry	Basée sur les principes homéopathiques du Docteur Max Tétou
Macérat concentré réalisé à partir d'eau, d'alcool et de glycérine, sans être dilué	Macérat glyciné 1D réalisé à partir d'alcool et de glycérine, sans eau, puis dilué dix fois
Appartient à la phytothérapie	Appartient à l'homéopathie
Propose des macérats-mères concentrés en principes actifs pour une utilisation phytothérapeutique	Propose des macérats-mères ou teintures mères dilués pour une utilisation homéopathique

Avantages des macérats glycinés concentrés

Les solvants utilisés pour la fabrication des macérats glycinés ne sont pas les mêmes. Les macérats concentrés sont réalisés à partir d'un mélange eau, alcool et glycérine, alors que les macérats dilués sont réalisés seulement à partir d'un mélange alcool, glycérine. Les trois solvants utilisés pour les macérats concentrés sont très complémentaires et permettent une extraction plus complète d'un point de vue physico-chimique et ainsi d'obtenir une plus grande diversité moléculaire (tab X). L'alcool va permettre l'extraction des principes actifs tels que les alcaloïdes, les hétérosides, les glucosides ainsi que certains acides et vitamines. L'eau permettra d'obtenir des principes actifs hydrosolubles, notamment les tannins, les sels minéraux, la plupart des flavonoïdes et certains acides et vitamines. La glycérine, elle, extrait la plupart des principes actifs restant, c'est-à-dire les phénols, les huiles essentielles, les flavonoïdes, les acides non extraits par l'eau mais aussi les gommages, les cires, les matières colorantes et les sucs végétaux. La glycérine intervient aussi dans la stabilisation de certaines molécules, et donc dans celle du produit fini.

Tableau X : Solubilité des différentes molécules dans les trois solvants de gemmothérapie. D'après (Fontaine 2017)

Eau	Alcool	Glycérine
Vitamines et flavonoïdes hydrosolubles	Alcaloïdes	Phénols
Sels minéraux	Hétérosides	Huiles essentielles
Tanins	Glucosides	Flavonoïdes
Certains acides	Certains acides	Certains acides
	Vitamines	

Par ailleurs, comme leur nom l'indique, les macérats-mères sont plus concentrés. Cela a pour conséquence une utilisation plus facile car la quantité de produit à distribuer est plus faible : seulement quelques gouttes. Ainsi la quantité d'alcool ingérée est dix fois plus faible que la forme diluée, ce qui est un avantage majeur chez les enfants, les personnes âgées et dans notre cas chez les animaux. Il en est de même pour le stockage, en effet, pour la même concentration en bourgeon, le volume du macérat-mère est dix fois plus petit. (Viriot 2015)

Réglementation

Selon la directive 2002/46/CE du parlement européen transposée par le décret du 20 mars 2006 n° 2006-3524, la forme concentrée de macérat-mère n'est pas considérée comme un médicament mais comme un complément alimentaire à base de plantes. Cette directive donne la définition du complément alimentaire : « Les compléments alimentaires sont des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisées sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité »

Toxicité de la gemmothérapie

Les produits de gemmothérapie font partie des compléments alimentaires, ils sont donc considérés comme suffisamment sûrs pour être utilisés sans ordonnance. En ce qui concerne leur composition, l'alcool peut présenter un risque, mais comme vu précédemment, elle est en quantité suffisamment faible pour que cela soit négligeable. De plus, la présence de 33% d'alcool dans la préparation finale permet une bonne conservation de celle-ci. En ce qui concerne la glycérine, c'est un agent hydratant utilisé dans la fabrication de nombreux produits alimentaires, comme certains biscuits ou certaines boissons ou confiseries. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, la dose journalière tolérée de glycérine n'est pas spécifiée, ce qui indique qu'il n'y a pas de danger lors de sa consommation (JECFA 2020).

Les bourgeons contiennent de nombreux constituants, mais en faibles concentrations. Ils présentent à leur surface des écailles protectrices les protégeant du milieu extérieur et sont renouvelés chaque année, ils n'accumulent donc que très peu de toxines et de polluants extérieurs. Par ailleurs, ils ne contiennent pas d'éléments toxiques et que peu voire pas d'huiles essentielles (Fontaine 2017). La gemmothérapie concentrée présente des concentrations relativement faibles en principes actifs et les volumes ingérés sont faibles également. Elle ne présente donc pas de risques d'intoxications aiguës graves.

Le titre alcoolique étant de 30% du volume, cela représente 0,06ml d'alcool dans dix gouttes de macérat, ce qui reste très faible (Viriot 2015). Cependant, on peut observer des réactions du même type que celles rencontrées classiquement en phytothérapie, c'est-à-dire des allergies, des hypersensibilités ainsi que des réactions physiologiques excessives.

2. Le genévrier

Généralités

Le genévrier commun ou *Juniperus communis* L. appartient à la famille des Cupressacées tout comme le thuya et le cyprès. C'est une arbuste toujours vert de quelques mètres de haut, très piquant que l'on peut retrouver dans les clairières, landes et friches tant acides que calcaires. Très résistant au froid ainsi qu'à la chaleur, on peut le retrouver du pourtour méditerranéen jusqu'en montagne.

La gemmothérapie à base de genévrier

Pour réaliser les préparations de gemmothérapie, on utilise les jeunes pousses de genévrier avant lignification. Le genévrier possède des vertus purificatrices et protectrices analogues à son utilisation en phytothérapie. Il constitue un puissant anti-inflammatoire agissant sur toutes les fonctions du foie et un draineur hépatique. Il est utilisé, par exemple, dans l'insuffisance hépatique à doses croissantes car ses toxines peuvent être responsables d'effets adverses légers comme une impression de « gueule de bois ». Il stimule les hépatocytes et leur cicatrisation, et agit très bien dans les cas d'hépatites chroniques, notamment iatrogènes. Il est donc tout à fait indiqué comme antidote des effets secondaires des médicaments, comme en chimiothérapie. On associe le genévrier à de nombreuses autres actions thérapeutiques. On peut citer notamment son action de stimulant du fonctionnement du rein, il présente une action diurétique et donc détoxifiante. (Adrienne 2011)

Toxicité du genévrier

Il est bien établi aujourd'hui que les huiles essentielles à bases de genévrier contiennent des terpènes irritants pour le rein (Adrienne 2011). Mais ces terpènes ne sont pas retrouvés dans les jeunes pousses de printemps. Du fait de son action sur le rein, il est conseillé de bien s'hydrater conjointement à la prise de bourgeons de genévrier. Cela permet d'éviter la déshydratation et d'aider à l'élimination des déchets de l'organisme.

3. Le noyer

Généralités

Le noyer royal ou *Juglans regia* L. appartient à la famille des Juglandacées. C'est un arbre non forestier appréciant la chaleur, la lumière ainsi que les sols profonds et riches. On en retrouve dans les Balkans, en Crète et en Asie. Les naphtoquinones présentes dans ses feuilles ont une action inhibitrice sur le développement des autres plantes une fois les feuilles tombées au sol.

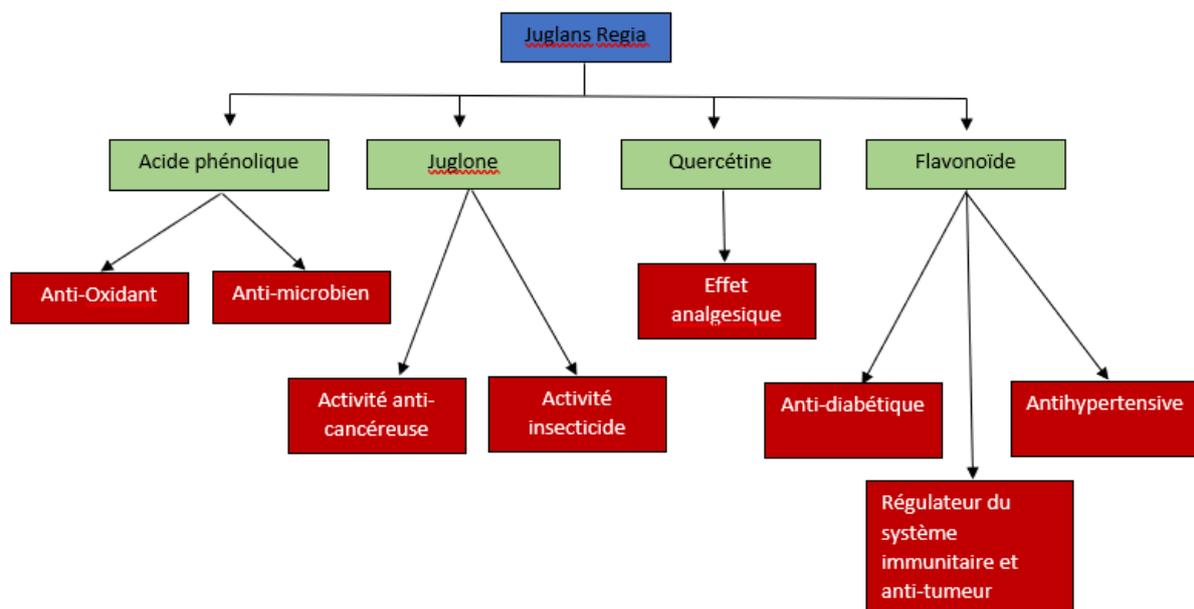


Figure 15 : Activités pharmacologiques des principaux constituants du noyer. D'après (Gupta, Behl, and Panichayupakaranan 2019)

La gemmothérapie à base de noyer

Pour réaliser des produits de gemmothérapie, on utilise les bourgeons frais de noyer. Le noyer est principalement utilisé afin de lutter contre les diarrhées. Le bourgeon de noyer contribue à restaurer la flore intestinale. Il contient de nombreux polyphénols ayant une activité antiparasitaire, anthelminthique et antioxydante au niveau intestinal. Il présente aussi une activité anti-inflammatoire et antibiotique sur des bactéries Gram+, comme *Staphylococcus aureus*, mais aussi sur des bactéries Gram-, comme *Escherichia coli* ou *Pseudomonas aeruginosa*, et certaines levures pathogènes, comme *Candida albicans*. Le bourgeon de noyer agit notamment au niveau du foie en stimulant les cellules de Kupffer, contribuant ainsi à la dépuración du sang (Adrienne 2011). Pour finir, le noyer présente des propriétés sédatives intéressantes, améliorant le confort et la durée du sommeil, et cela sans effet neurotoxique (Gîrzu et al. 2008) (fig 15).

B. La doxorubicine

La doxorubicine appartient à la famille des antibiotiques cytotoxiques anthracycliques. Cette famille est constituée de produits naturels issus de la fermentation microbienne à partir de *Streptomyces peucetius* var. *caesius* ('VIDAL - Doxorubicine' 2020). On y trouve aussi les anthracyclines, les mitomycines et les actinomycines ayant donné des résultats cliniques intéressants aux mécanismes d'action variés. La doxorubicine est l'un des antinéoplasiques les plus communément utilisés en médecine vétérinaire. Elle est caractérisée par un faible indice thérapeutique et une forte variation de l'exposition d'un patient à l'autre pour une même dose (L. A. Wittenburg, Thamm, and Gustafson 2014). La doxorubicine est largement utilisée comme médicament chimiothérapeutique. Toutefois, l'utilisation clinique de ce médicament est entravée par sa cardiotoxicité, qui se manifeste par des anomalies électrocardiographiques, des arythmies, une cardiomyopathie dégénérative

irréversible et une insuffisance cardiaque congestive. Les mécanismes sous-jacents précis de la cardiotoxicité de la doxorubicine ne sont pas clairs, mais ils impliqueraient des déséquilibres de l'homéostasie calcique, la production de complexes de fer, la production de radicaux oxygénés, des dysfonctionnements mitochondriaux et des lésions des membranes cellulaires. (Hosseini and Sahebkar 2017).

1. Pharmacologie

La pharmacologie cellulaire de la doxorubicine est marquée par sa capacité à réagir avec de nombreux constituants cellulaires et par des mécanismes multimodaux de toxicité cellulaire. On retrouve parmi ces mécanismes l'intercalation dans l'ADN, l'inhibition des ADN et ARN polymérase et topoisomérases II, l'alkylation de l'ADN, la génération d'espèces réactives de l'oxygène, la perturbation de l'homéostasie du calcium ou des interactions avec les composants de la membrane plasmique. Ce sont ces processus qui sont impliqués dans l'effet anti-tumeur de la doxorubicine mais aussi dans ses effets secondaires, ce qui en limite la dose. Le mécanisme exact de l'activité antitumorale de la doxorubicine n'est pas connu ('VIDAL - Doxorubicine' 2020). On pense généralement que les facteurs principaux de l'effet cytotoxique sont l'intercalation dans l'ADN polymérase et l'inhibition de la synthèse protéique.

Après injection intraveineuse, la doxorubicine est largement distribuée aux tissus. C'est sa liaison à l'ADN cellulaire et aux lipides anioniques qui va définir l'ampleur de l'absorption tissulaire. L'élimination de la doxorubicine se fait par voie rénale et biliaire ou par son métabolisme en doxorubicinol et 7-hydroxy aglycone, éliminés par voie fécale (Susaneck 1983). On note également que la doxorubicine est retrouvée dans les urines de chiens traités jusqu'à 21j après administration d'une dose unique (Knobloch et al. 2010), ce qui impose des mesures de précaution pour le manipulateur ou le propriétaire de l'animal traité (Smith et al., 2018). Les toxicités limitant la dose associées au traitement sont l'hypersensibilité dépendante de la vitesse de perfusion, la myélosuppression, la toxicité gastro-intestinale et une cardiotoxicité liée à la dose cumulative. Chez le chat particulièrement il existe aussi une toxicité des tubules rénaux à la suite de doses répétées. Afin de réduire les effets indésirables et toxiques de la doxorubicine, plusieurs études ont proposé l'emploi de formes encapsulées dans des lisosomes, ce qui offrirait l'avantage de diminuer les doses et de mieux cibler les tumeurs. Les données cliniques sont encore limitées et nécessitent d'être complétées pour pouvoir envisager cette forme galénique. (Børresen, Hansen, Kjaer, et al. 2018)

2. Utilisation clinique

La doxorubicine est l'un des agents de monothérapie les plus actifs chez les animaux de compagnie. Elle peut être utilisée seule ou en combinaison avec d'autres molécules. On l'utilise dans les cas de lymphome, d'ostéosarcome, et dans la plupart des néoplasies mésoenchymales et épithéliales.

Classiquement, la doxorubicine est administrée en bolus ou en perfusion lente et à la dose de 30 mg/m² pour les chiens de plus de quinze kilos et de 1mg/kg pour les chiens plus petits et pour les chats (Gustafson and Bailey 2019). Cette formule de dosage non uniforme reflète le fait que, d'après l'expérience, les petits animaux sont souvent surdosés avec la dose

basée sur la surface corporelle. Les études menées par Arrington et al. (1994) montrent une réelle toxicité pour les petits chiens lorsqu'une dose de 30 mg/m² est utilisée, mais également laissent supposer une moindre efficacité clinique lorsque la dose employée est de 1 mg/kg. Il n'existe pas de modèle de prescription uniforme et des ajustements de dose sont à prévoir à la suite de la première administration de doxorubicine. La doxorubicine est d'abord diluée dans une solution saline puis est administrée en bolus ou perfusion en dix à trente minutes. La surveillance de l'animal pendant la perfusion est indispensable afin de s'assurer de la bonne administration intraveineuse. En effet, toute administration péri-veineuse peut entraîner des nécroses pouvant aller jusqu'à l'amputation. Tout doute sur le bon positionnement du cathéter doit être levé en positionnant un autre dans une autre veine. En cas d'administration péri-veineuse, la perfusion doit être stoppée, le produit restant dans le cathéter doit être aspiré.

3. Toxicité de la doxorubicine

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés lors de traitement à la doxorubicine dans l'espèce humaine sont les infections, les leucopénies, les neutropénies, les thrombopénies, les anémies, la diminution de l'appétit et les troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, stomatites et des troubles cardiaques (ANSM 2020). On trouve une similitude d'effets indésirables chez le chien (Barnard et al. 2014). La fréquence des effets indésirables digestifs est élevée dans les rares études disponibles (Jondeau, 2016). Des données récentes montrent une relation forte entre l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en doxorubicine en fonction du temps et la neutropénie chez le chien, confirmant l'intérêt du suivi pharmacocinétique de cette variable, indicatrice de la distribution systémique de la molécule (Wittenburg et al, 2019).

La toxicité cardiaque de la doxorubicine se traduit par une cardiomyopathie avec insuffisance cardiaque congestive irréversible et une mortalité élevée. C'est le principal facteur limitant la dose administrable. Le mécanisme moléculaire de cette toxicité cardiaque est complexe, mais il semblerait qu'il passe par l'induction d'un stress oxydatif dans le tissu myocardique. La toxicité de la doxorubicine atteint jusqu'à 4% des chiens traités lors d'administration répétée, dans une étude rétrospective sur près de 500 chiens (Hallman et al. 2019). Avant chaque administration de doxorubicine, le fonctionnement cardiaque doit être évalué à la recherche de souffle, d'arythmie ou de déficit pulsatile. L'attention du clinicien sera particulièrement portée sur les chiens de race Boxer ou d'autres races à risque de cardiomyopathie dilatée, chez qui la fréquence est significativement plus élevée (Hallman et al. 2019). Mais cependant, les échocardiographies et électrocardiographies de routine ne sont pas nécessaires car leur sensibilité et spécificité sont faibles pour le monitoring de la cardiotoxicité de la doxorubicine chez les animaux de compagnie. De même, le dosage de la troponine I, généralement pronostic chez l'homme, n'est que de peu d'intérêt pronostic chez le chien (Hallman et al. 2019). En revanche, il faut bien investiguer toute anomalie se développant au cours du traitement. Pour tenter de prévenir ou de limiter les effets cardiotoxiques, la phytothérapie pourrait trouver sa place. L'effet cardioprotecteur de nombreuses plantes a été associé à leur activité antioxydante (Hosseini and Sahebkar, 2017). En effet, en réduisant le stress oxydatif engendré par les traitements incluant de la

doxorubicine, certaines plantes comme par exemple les extraits de grenade présentent un effet cardioprotecteur lors de traitement répété à la doxorubicine (Fard et al. 2011).

Bien que la durée de la perfusion de la doxorubicine n'ait pas influé sur l'incidence de la cardiotoxicité, les contractions prématurées et les diminutions du raccourcissement fractionnaire devraient soulever des préoccupations quant au développement de la cardiotoxicité clinique. Dans l'ensemble, l'incidence de la cardiotoxicité induite par la doxorubicine clinique est faible, mais les Boxers et d'autres races à risque élevé de cardiomyopathie dilatée peuvent présenter un risque accru. (Hallman et al. 2019)

La plupart des protocoles limitent la dose cumulative de doxorubicine entre 120 et 150mg/m² (soit généralement 5 doses) afin de limiter la toxicité potentielle, particulièrement chez certaines espèces à risque comme le Boxer ou le Doberman. La dose cumulative peut aussi être augmentée dans les cas qui nécessitent des traitements additionnels comme dans les cas de lymphome récidivant par exemple. Cela doit s'accompagner d'une évaluation cardiaque formelle. Avant chaque chimiothérapie à la doxorubicine, il est recommandé de réaliser un comptage cellulaire complet ainsi que, chez le chat, une créatinine sérique et une densité urinaire pour évaluer la fonction rénale.

La concentration maximale atteinte pendant la perfusion de doxorubicine est reliée à la cardiotoxicité chez l'homme (S. LEGHA et al. 2020) mais aussi à une rémission plus longue chez les patients atteints de leucémie (Preisler et al. 1984). Il a aussi été établi une relation entre la courbe de concentration sérique en fonction du temps et la leucopénie associée à la doxorubicine. Ces données ont permis l'ajustement des protocoles d'administration de doxorubicine. Par exemple, un temps de perfusion de dix à trente minutes est utilisé pour diminuer la concentration maximale et ainsi la cardiotoxicité tout en maintenant le niveau de doxorubicine nécessaire à son efficacité. A ce jour, il n'a pas été identifié de façon claire un tel lien entre la concentration plasmatique maximale et la cardiotoxicité chez le chien (Wittenburg et al. 2019).

4. Les mécanismes d'action de la toxicité digestive de la doxorubicine

Vomissements

C'est la stimulation des récepteurs sérotoninergiques 5HT₃, α 2-adrénergiques et NK1 par les agents de chimiothérapie qui est responsable de l'induction de vomissements. Le centre du vomissement est situé dans la formation réticulée du cerveau et est à l'origine du déclenchement du vomissement. Ce centre peut être stimulé par deux voies, la voie centrale et la voie périphérique. La voie centrale utilise des récepteurs localisés dans le quatrième ventricule de l'encéphale. La voie périphérique a recours à des récepteurs, dans la muqueuse digestive, qui vont être stimulés par l'agent de chimiothérapie ou par ses effets locaux. (Mason et al. 2014) (Sorenmo et al. 2000)

Diarrhée

Les agents anti-cancéreux peuvent provoquer des irritations locales, mais surtout ils interviennent sur les cellules en multiplication de la muqueuse digestive par leur action cytotoxique. En effet, l'apparition de diarrhée se fait lors de lésions étendues de la muqueuse

intestinale. On peut donc observer ces effets adverses sous la forme de diarrhées de l'intestin grêle deux ou trois jours après la chimiothérapie ou de colites hémorragiques apparaissant un à cinq jours après la séance. (Mason et al. 2014) (Sorenmo et al. 2000).

III. La mise en place d'un protocole

A. Les protocoles de chimiothérapie utilisant la doxorubicine à Vetagro Sup

L'utilisation principale de la doxorubicine se fait dans la prise en charge des lymphomes sous la forme de polychimiothérapie (Zandvliet 2016) (Selting et al. 2004). Mais elle est aussi utilisée en association avec le carboplatine dans le cas de traitement d'ostéosarcomes appendiculaires (Selting et al. 2004) (Chun et al. 2005). La dernière utilisation de la doxorubicine se fait en monothérapie. Elle peut alors être utilisée comme traitement des hémangiosarcomes, de carcinomes et d'adénocarcinome, notamment l'adénocarcinome mammaire (Wendelburg et al. 2015) (Ustün Alkan et al. 2014) (Robat et al. 2013).

1. Les protocoles à Vetagro Sup

Il existe trois protocoles utilisés à Vetagro Sup utilisant la doxorubicine, chaque séance est suivie d'une obligation réglementaire de vingt-quatre heures d'hospitalisation :

- Le premier utilise la doxorubicine seule dans le cas de traitement d'hémangiosarcomes ou de carcinomes par exemple. Celui-ci se déroule classiquement en six séances de doxorubicine intraveineuse, espacées chacune de trois semaines. Ce protocole peut être précédé d'une induction avec de la L-asparaginase à la dose de 400UI/kg par voie intramusculaire une semaine avant et associé à de la prédnisolone à la dose de 1mg/kg quotidiennement. On parle alors de L-DOX-P.

Tableau XI : Planning d'administration du protocole L-DOX-P. D'après (Jondeau 2016)

Pour les chiens de moins de dix kilogrammes			
Semaine	Molécules		
	L-asparaginase (UI/kg)	Doxorubicine (mg/kg)	Prednisolone (mg/kg/j)
1 (J0)	400		1
2 (J7)		1	1
5 (J28)		1	1 (un jour sur deux)
n+3		1	1 (un jour sur deux)
Pour les chiens de plus de dix kilogrammes			
Semaine	Molécules		
	L-asparaginase (UI/kg)	Doxorubicine (mg/m ²)	Prednisolone (mg/kg/j)
1 (J0)	400		1
2 (J7)		30	1
5 (J28)		30	1 (un jour sur deux)
n+3		30	1 (un jour sur deux)

- Le second est le protocole L-CHOP. Il est utilisé en cas de récurrence ou d'échappement d'un lymphome. Dans le cas du protocole L-CHOP, on réalise une induction à base de L-asparaginase à la dose de 400UI/kg par voie intramusculaire. Elle est suivie une semaine plus tard par une injection intraveineuse de vincristine et de cyclophosphamide, à la dose respectivement de 0,75 mg/m² et 250 mg/m². Les troisième et quatrième semaines, on administre uniquement de la vincristine et la cinquième semaine on réadministre vincristine et cyclophosphamide. Trois semaines après cette dernière injection, on commence la maintenance. Celle-ci consiste en une injection de doxorubicine, à la dose de 1mg/kg pour les chiens de moins de dix kilogrammes et 30mg/m² pour les autres chiens. Cette dernière est suivie trois et six semaines plus tard par l'administration de vincristine et de cyclophosphamide. Ces cycles peuvent être réalisés maximum six fois. Tout au long de ce protocole, de la prednisolone est administrée à la dose de 1mg/kg quotidiennement, puis un jour sur deux après les cinq semaines d'induction. En cas d'échappement, la doxorubicine peut être administrée seule toutes les trois semaines après une réinduction à la L-asparaginase. (Sirivisoot et al. 2018)

Tableau XII : Exemple de planning d'administration L-CHOP. D'après (Ponce 2017)

Semaine	L-asparaginase	Vincristine (0,5 à 0,75mg/m ²)	Cyclophosphamide (150 à 250 mg/m ²)	Doxorubicine	Prednisolone
S1	400 UI/kg IM				Tous les jours
S2		IV	PO		Tous les jours
S3		IV			Tous les jours
S4		IV			Tous les jours
S5		IV	PO		Tous les jours
S8		IV	PO		Un jour sur deux
S11		IV	PO		deux
Cycles de trois semaines identiques à S8-S11					
Echappement S1	400 UI/kg IM				Tous les jours
Echappement S2				IV	Tous les jours
Echappement S3				IV	Tous les jours
Echappement S4				IV	Tous les deux jours
Trois cycles de S2-S6 maximum					

- Le troisième est une association entre la doxorubicine et le carboplatine. Il est utilisé comme thérapie adjuvante à la chirurgie dans les cas d'ostéosarcome. Le carboplatine s'utilise à la dose de 300mg/m² en alternance avec la doxorubicine à la dose de 1mg/kg chez les chiens pesant moins de dix kilogrammes et à la dose de 30mg/m² chez les autres. Les séances ont lieu toutes les trois semaines pour un total de six séances.

Tableau XIII : Planning d'administration du protocole Doxorubicine-carboplatine. D'après (Jondeau 2016)

Pour les chiens de moins de dix kilogrammes				
Phase	Semaine	Molécules		
		Doxorubicine (mg/kg)	Carboplatine (mg/m ²)	Firocoxib (mg/kg/j)
Cycle 1	1 (J0)	1		5
	4 (J21)		300	5
	7 (J42)	1		5
Cycle 2	10 (J63)		300	5
	13 (J94)	1		5
	16 (J155)		300	5
Cycle 3				
Pour les chiens de plus de dix kilogrammes				
Phase	Semaine	Molécules		
		Doxorubicine (mg/kg)	Carboplatine (mg/m ²)	Firocoxib (mg/kg/j)
Cycle 1	1 (J0)	30		5
	4 (J21)		300	5
	7 (J42)	30		5
Cycle 2	10 (J63)		300	5
	13 (J94)	30		5
	16 (J155)		300	5
Cycle 3				

2. Prévention et traitement classique des effets secondaires

L'application de protocoles de chimiothérapie efficaces chez les animaux de compagnie ayant des tumeurs sensibles peut entraîner un retour à une bonne qualité de vie et une survie prolongée à long terme. Toutefois, la possibilité d'ajouter des effets indésirables, ayant une incidence globale sur la qualité de vie, chez les animaux atteints de cancer est un facteur important à considérer. Pour que l'expérience soit positive pour nos clients et nos patients, l'oncologue vétérinaire doit s'assurer que les clients sont bien informés du type et de la probabilité des effets secondaires qui peuvent survenir chez leurs compagnons. Il doit aussi prévoir des protocoles préventifs et thérapeutiques appropriés pour les gérer. Une telle attention aux détails aidera à garantir que l'expérience de leurs clients avec les traitements médicaux sera positive et valable, et se traduira par une amélioration du bien-être de leur

compagnon (D. M. Vail 2009). La prise en compte du bien-être de l'animal est désormais classiquement envisagée avec le développement d'échelles de mesures comportementales plus ou moins sophistiquées. Ces échelles peuvent inclure directement des mesures qualitatives d'attitudes normales de chien (appétit, comportement de jeu, promenade) mais conservent toujours une part importante de données cliniques (mesure semi-quantitative des effets indésirables ou des consommations de médicaments visant à atténuer les effets indésirables) (Smith et al., 2018)

Les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie peuvent être secondaires à des dommages directs aux cellules épithéliales intestinales ou par stimulation nerveuse efférente des chémorécepteurs de la zone gâchette et d'autres centres cérébraux supérieurs. Ils peuvent être aiguës et survenir dans les 24 heures suivant l'administration du médicament. Ils peuvent être retardés et survenir dans les deux à cinq jours après l'administration de la chimiothérapie. Ces effets sont bien plus fréquents et sont généralement le résultat d'une irritation et d'une inflammation de la muqueuse gastrique et intestinale. Ils se manifestent majoritairement par une inappétence, des nausées et des vomissements, avec ou sans diarrhée commençant trois à cinq jours après le traitement. Leurs conséquences peuvent être importantes et multiples et comprennent la diminution de la qualité de vie, la déshydratation, les carences nutritionnelles, les retards du traitement subséquent, la réduction de la dose, le coût financier dû à l'hospitalisation et la baisse de l'enthousiasme des clients pour la poursuite. La physiopathologie de la diarrhée induite par la chimiothérapie résulte de la cytotoxicité pour les cryptes du tractus intestinal très proliférantes ainsi que des altérations de l'équilibre enzymatique intestinal. Les objectifs de la gestion de cette diarrhée comprennent le maintien de la qualité de vie globale, l'amélioration de la régénération de la muqueuse intestinale et la réduction des coûts des soins vétérinaires et du besoin d'hospitalisation. (D. M. Vail 2009)

De façon générale, La présence d'un bon appétit chez l'animal est un élément majeur lorsque les propriétaires d'animaux de compagnie considèrent la qualité de vie globale de leur chien ou chat. Plus précisément chez les chiens et les chats qui ont reçu un diagnostic de cancer, on a également constaté que l'appétit est souvent un déterminant clé de la qualité de vie perçue par leurs propriétaires. Les signes cliniques d'inappétence peuvent être subtils, subjectifs, spécifiques au patient (selon la routine et les habitudes typiques à la maison) et incroyablement dépendants des observations du client. On retrouve notamment :

- Un allongement du temps d'ingestion des aliments au cours d'un repas
- Un besoin d'offrir des régimes plus appétissants pour encourager l'appétit
- Une diminution globale de la prise de nourriture/apport calorique par l'animal
- Un manque d'intérêt envers l'alimentation
- L'association éventuelle d'autres signes cliniques comme les nausées (bave ou claquement de lèvres), vomissements, diarrhée et/ou perte de poids

Si elle n'est pas traitée de façon proactive, l'inappétence grave et/ou prolongée peut entraîner une perte de poids et peut conduire à la cachexie. En outre, il a été constaté que l'inappétence est un facteur clé dans le processus décisionnel d'un client en ce qui concerne les considérations de fin de vie. L'anorexie et la perte de poids ont clairement un impact sur

les résultats des traitements chez les chiens atteints de cancer. La disponibilité de traitements approuvés pour la stimulation de l'appétit peut modifier considérablement le cours de la prise en charge de nombreux chiens et chats atteints de cancer, comme peut l'être la lutte contre les vomissements avec le citrate de maropitant. Les avantages finaux potentiels comprennent l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de cancer canin, de leur état de santé, de l'efficacité des traitements anticancéreux ainsi que la satisfaction du propriétaire. (Johannes and Musser 2019) (Rau, Barber, and Burgess 2010) (Vols et al, 2017)

En cas de troubles digestifs, un traitement symptomatique est mis en place immédiatement et un traitement préventif est mis en place deux jours avant la séance de chimiothérapie et poursuivi cinq jours après. Le principal agent anti-vomitif utilisé en oncologie vétérinaire est le citrate de maropitant, il en va de même à Vetagro Sup. C'est un antagoniste spécifique des récepteurs centraux et périphériques de la neurokinine 1, mais ne possède pas d'activité gastrokénétique. On l'utilise à la dose de 2 mg/kg, per os, une fois par jour pendant trois à cinq jours lors d'apparition de vomissements ou de nausées.

La diarrhée pouvant être entraînée par les agents de chimiothérapie est traitée de façon symptomatique avec des pansements digestifs (kaolin, pectine ou smectite), et éventuellement des régulateurs de la motricité gastrique (atropine, loperamide, prifinium ou alvérine). Dans les cas de risque de translocation bactérienne, on peut entreprendre une antibiothérapie. En cas de diarrhée, on utilise principalement à Vetagro Sup le Smecta® à la dose d'un sachet (de 3,760g) matin et soir jusqu'à résolution du symptôme.

À Vetagro Sup, lorsque les symptômes digestifs persistent malgré ces traitements, on utilise des probiotiques comme le Fortiflora® pour soutenir la fonction digestive. Les troubles digestifs peuvent entraîner, entre autres, des déshydratations, des pertes électrolytiques, des hypoglycémies et des pertes sanguines. Cela peut avoir des répercussions majeures sur l'état général de l'animal pouvant aller jusqu'à la nécessité d'hospitalisation pour corriger les pertes hydriques et électrolytiques. L'utilisation de la gemmothérapie comme moyen de prévention présente donc un intérêt majeur dans le confort de l'animal, mais aussi dans sa capacité à tolérer son traitement et sa maladie.

B. Réalisation d'un témoin historique

Le protocole proposé repose sur une comparaison « avant » « après » entre deux populations de chiens : les chiens traités avec de la doxorubicine sans complément de phytothérapie (témoins historiques) et les chiens traités avec compléments de phytothérapie. Le choix de cette approche, discutable (on aurait pu privilégier une étude à deux bras simultanés : un bras traité et un bras placebo, en double aveugle pour respecter les protocoles d'essais cliniques reconnus en médecine vétérinaire par l'Agence Européenne du Médicament) s'est imposé par la nécessité d'avoir suffisamment de cas pour analyser les résultats dans un délai raisonnable. Cette approche est cependant retenue pour les médicaments appartenant à la catégorie « usage mineurs » ou « espèces mineures » (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-efficacy-target-animal-safety-data-requirements-veterinary-medicinal-products-intended/limited-market_en.pdf) ce qui peut être le cas de la phytothérapie appliquée à l'oncologie. De plus, le

protocole thérapeutique est standardisé depuis plusieurs années et les critères de sélection des animaux pour l'administration de la doxorubicine sont stables. Une comparaison des populations canines (notamment en termes démographiques, en termes de types de tumeurs traitées et de sévérité) sera incluse dans l'analyse des données. Seuls les effets observés après la première administration de doxorubicine seront pris en compte pour l'ensemble des chiens témoins et traités.

1. Choix des effets secondaires étudiés

Les troubles digestifs sont des effets secondaires faciles à identifier et à définir, ils sont donc bons candidats afin de mesurer l'efficacité d'un traitement de gemmothérapie. Par ailleurs, ils font partie des effets indésirables régulièrement rencontrés lors de traitements à la doxorubicine et la doxorubicine fait partie des traitements de chimiothérapie entraînant le plus d'effets secondaires digestifs. Ainsi, évaluer l'efficacité d'un traitement de gemmothérapie complémentaire à la doxorubicine semble être un bon choix.

Tableau XIV : Incidence rapportée de la toxicité digestive de la doxorubicine. D'après (Jondeau 2016)

Auteurs	Molécules	Traitement prophylactique	Incidence			
			Vomissements	Diarrhée	Anorexie	Général
(Ogilvie et al. 1989)	Doxorubicine	Aucun				12/44 (27%)
(Moore et al. 2001)	Doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine	Aucun	13/82 (15,8%)	7/82 (8,5%)		
(Rau, Barber, and Burgess 2010)	Doxorubicine	Placebo	17/49 (35%)	26/49 (53%)	14/49 (29%)	
		Maropitant	4/49 (8%)	16/49 (33%)	18/49 (37%)	
(Chavalle 2017)	Doxorubicine	Aucun			3/6 (50%)	
		Silicilate de magnésium et d'aluminium		2/6 (33%)		
		Maropitant	1/6 (17%)			
(Tomiyasu et al. 2010)	Doxorubicine	Aucun				3/37 (8,1%)

2. Evaluation de la toxicité digestive de la doxorubicine

L'évaluation de la toxicité d'un agent de chimiothérapie est standardisée et se fait selon la fréquence d'apparition et la sévérité des effets secondaires. Un consensus a été établi en 2011 par le VCOG-CTCAE, c'est-à-dire « Groupe coopératif d'oncologie vétérinaire - Critères communs de terminologie pour les événements indésirables (VCOG-CTCAE) à la suite d'une chimiothérapie ou d'une thérapie antinéoplasique chez le chien et le chat v1.1 » (VCOG

2016). Il détermine des critères objectifs permettant d'estimer la sévérité de chaque effet adverse. Il permet une gradation des effets secondaires selon qu'ils soient légers, modérés, sévères, une menace vitale à court terme ou fatals, et permet ainsi d'obtenir des résultats standardisés nécessaires à la comparaison des différentes toxicités des molécules de chimiothérapie. L'objectif est d'obtenir les outils les plus objectifs possibles afin de caractériser cette toxicité chez les animaux de compagnie.

Tableau XV : Gradation des toxicités digestives selon le score VCOG-CTCAE. D'après (Jondeau 2016)

Grade	1	2	3	4	5
Anorexie	Stimulation nécessaire pour maintenir l'appétit	Prise alimentaire diminuée depuis moins de trois jours, pas de perte de poids, compléments et orexigènes indiqués	Evolution depuis plus de trois jours, perte de poids de plus de 10%, fluidothérapie et nutrition entérale forcée indiquées	Evolution depuis plus de cinq jours, nutrition parentérale indiquée	Fatale
Diarrhée	Augmentation de deux selles par jours ou diminution de la consistance	Augmentation de trois à six selles par jour, traitement médical indiqué, fluidothérapie indiquée sur moins de 48h, pas de répercussion sur l'état général	Augmentation de plus de six selles par jour, incontinence fécale depuis plus de 48h, hospitalisation indiquée, répercussion sur l'état général	Menace vitale (choc hémodynamique)	Fatale
Vomissements	Jusqu'à trois vomissements en 24h	Trois à dix épisodes en 24h ou jusqu'à cinq épisodes par jour pendant 48h, fluidothérapie indiquée sur moins de 24h	Multiplés épisodes sur plus de 48h, nutrition parentérale indiquée	Menace vitale (choc hémodynamique)	Fatale

La toxicité digestive d'un agent de chimiothérapie se traduit principalement par l'apparition de trois symptômes qui sont les vomissements, la diarrhée et l'anorexie. Il en va de même pour la doxorubicine.

Entre 2010 et 2020, 68 chiens ont été traités à l'aide d'un protocole de chimiothérapie incluant de la doxorubicine à Vetagro Sup. Sur l'ensemble de ces chiens, 43 (63%) ont présenté de l'anorexie, dont 2% de grade 4, 19% de grade 3, 51% de grade 2 et 28% de grade 1 ; 36 (53%) ont présenté des vomissements, dont 3% de grade 4, 19% de grade 3, 31% de grade 2 et 47% de grade 1 ; et 37 (54%) ont présenté de la diarrhée, dont 5% de grade 4, 27% de grade 3, 38% de grade 2 et 30% de grade 1. Parmi ces chiens, on observe une moyenne d'âge de 8,2 ans, 23 mâles entiers, 10 mâles castrés, 22 femelles stérilisées 12 femelles non stérilisées. Les races observées sont les suivantes : 1 Airedale terrier, 1 Basset fauve de bretagne, 1 Beagle, 5 Beaucerons, 6 Bergers allemands, 2 Bichons frisés, 1 Border collie, 2 Bouledogue français, 3 Bouviers bernois, 2 Boxer 1 Braque d'auvergne , 1 Braque hongrois, 1 Cairn terrier, 1 Cocker anglais, , 10 Croisés, 1 Dogue allemand, 1 Dalmatien, 1 Epagneul breton 1 Epagneul de munster, 1 Fox terrier, 3 Golden retriever, 1 Jagd terrier, 4 Labradors, 1 Leonberg, 3 Rottweiler, 1 Saint Bernard et 3 Yorkshire terriers. 33 chiens présentent des tumeurs solides et 35 des tumeurs hématopoïétiques (lymphomes et leucémies).

Tableau XVI : Fréquence des effets indésirables digestifs : témoin historique à Vetagro Sup (n= 68 chiens traités à la doxorubicine) Réalisé par l'auteur

Grade	1	2	3	4	5
Anorexie (n=43)	12 (17%)	22 (32%)	8 (12%)	1 (1,5%)	0
Vomissements (n=36)	17 (25%)	11 (16%)	7 (10%)	1 (1,5%)	0
Diarrhée (n=37)	11 (16%)	14 (21%)	10 (15%)	2 (3%)	0

3. Les biais à prendre en compte

Biais de sélection

Biais de recrutement

L'échantillon de chiens traités par les protocoles à base de doxorubicine n'est pas forcément représentatif de tous les animaux traités par cette molécule. Il aurait fallu les tirer au hasard dans une population cible, une généralisation de ces résultats est donc peu fiable. La comparaison des données démographiques, des types tumoraux et de la sévérité au moment du traitement peuvent être pris en compte entre les deux groupes.

Biais de non-réponse et de perte de vue

Le suivi des animaux dépend grandement de la motivation et de l'assiduité des propriétaires, le suivi des patients est donc inégal au long terme. Pour contourner cela, nous avons exclu de notre étude les chiens dont le suivi présentait des lacunes importantes.

Biais de mesure

Biais d'observation

Les observations sont réalisées par les cliniciens du services d'oncologie, cela présente un premier biais. Un deuxième biais d'observation est présent lors de l'analyse des résultats par une personne extérieure au service. L'utilisation de la classification VCOG-CTCAE nous

permet de réduire considérablement ces biais et de les considérer comme négligeables. Idéalement, une vérification de la concordance de classification entre les cliniciens devrait être suggérée pour s'assurer que l'échelle VCOG-CTCAE est prise en compte de la même façon.

Biais de déclaration

Les chiens sous chimiothérapie restent hospitalisés pendant vingt-quatre heures, ils sont ensuite renvoyés chez leur propriétaire. Ce sont donc les propriétaires qui réalisent la majorité des observations par l'intermédiaire d'une fiche de suivi à compléter quotidiennement. Les limites de ces observations sont alors la sensibilité différente d'un propriétaire à l'autre, ainsi certaines anomalies ne seront pas renseignées ou seront oubliées, alors que d'autres seront amplifiées.

Biais d'association

Biais de classement

Un biais de classement est possible : les effets secondaires de chimiothérapie peuvent être confondus avec les symptômes paranéoplasiques ou les symptômes d'une maladie concomitante.

C. La mise en place d'un traitement complémentaire de gemmothérapie

Au cours des dernières années, de nombreuses études ont montré que les plantes médicinales et les composés phytochimiques bioactifs pouvaient servir de traitements complémentaires efficaces pour réduire les effets cardiotoxiques de la doxorubicine (Khan et al. 2014) (Hosseini and Sahebkar 2017). Selon les études, les effets antioxydants peuvent être le principal mécanisme derrière l'action cardioprotectrice des produits phytochimiques. Ils agiraient de concert avec l'atténuation de l'inflammation et l'apoptose. (Hosseini and Sahebkar 2017)

Alors que les activités de protection des produits phytochimiques et des plantes médicinales contre la cardiotoxicité induite par la doxorubicine sont certainement prometteuses pour des développements futurs, la plupart des preuves disponibles émanent d'études précliniques. Cela souligne la nécessité d'études de confirmation dans la pratique clinique. (Hosseini and Sahebkar 2017)

1. Animaux inclus et exclus

Sont inclus dans l'études les chiens présentés à Vetagro Sup pour leur première séance de doxorubicine avec consentement éclairé du propriétaire, et en sont exclus ceux qui présentent des troubles digestifs au moment de leur admission.

2. Traitement

Pour les raisons décrites précédemment, nous avons décidé de soutenir les chiens sous doxorubicine avec un traitement de gemmothérapie à base de noyer et de genévrier et de suivre plus particulièrement la toxicité digestive. Les produits ont été gracieusement fournis par la société Biogemme. Ces produits sont donnés à la dose de deux gouttes de noyer pour dix kilogrammes et deux gouttes de genévrier pour dix kilogrammes pendant toute la période

d'administration de chimiothérapie en traitement préventif des effets secondaires de celle-ci. Ces produits possédant une éventuelle action antioxydante pouvant interférer avec les traitements de chimiothérapie, ils sont arrêtés un jour avant la chimiothérapie et repris un jour après.

3. Suivi clinique

Le suivi clinique quotidien est assuré par le propriétaire qui note sur une fiche clinique les observations (notamment effets indésirables digestifs). Lors des visites de contrôle toutes les 3 semaines, les oncologues réalisent un examen clinique complet et notent les observations en utilisant les critères cliniques VCOG-CTCAE. Les observations du propriétaire sont collectées et codées de la même façon.

4. Analyse des résultats

La présence d'effets indésirables est notée pour chaque type d'effet et selon les critères VCOG, pour préciser la fréquence des effets indésirables de grade 1 à 5 (anorexie, vomissements, diarrhée) pour les chiens ayant complété le protocole de chimiothérapie. Cette fréquence est comparée à la fréquence « historique » définie précédemment afin de réaliser une analyse statistique des fréquences selon la loi binomiale. Et ainsi d'obtenir une comparaison des populations de chiens (critères démographiques, types de tumeur et sévérité / bilan d'extension).

Nous avons prévu d'avoir peu de cas à exploiter, nous avons donc mis en place un « faux » placebo. En effet, les observations sont principalement réalisées par les propriétaires à leur domicile, il n'y a donc que peu de biais d'observation liés aux cliniciens, mais cependant un biais lié au propriétaire. Nous avons donc expliqué aux propriétaires que le traitement pouvait être un placebo, alors qu'en réalité, tous les chiens recevaient le traitement de gemmothérapie. Cela nous permet d'obtenir de plus nombreux cas sans avoir de biais d'observation. Nous voulions comparer les cas ainsi obtenus à un témoin historique. Nous avons donc consulté le comité éthique de Vetagro Sup afin qu'il valide notre protocole et son innocuité pour les animaux inclus dans l'étude, ce qui a été fait.

Le traitement statistique des données repose sur des comparaisons de proportions en utilisant des tests non paramétriques (Mann-whitney-wilcoxon ou Kruskal-wallis selon le nombre de groupes de comparaison).

Malheureusement, pour différentes raisons, dont la pandémie de Covid-19, nous avons réussi à obtenir seulement deux cas, ce qui n'est pas suffisant pour à analyser statistiquement des résultats. Le premier chien présentait un hémangiosarcome splénique. Il a été traité à la doxorubicine pendant deux mois, ce qui représente trois séances, avant de décéder. Il n'a pas présenté de symptômes digestifs. Le second présentait un lymphome. Il a été traité pendant quatre mois avec de la doxorubicine avant de passer à de la chimiothérapie métronomique. Il n'a pas présenté de symptômes digestifs non plus au cours de cette période. Ces résultats encourageants, bien que non significatifs, incitent à maintenir la poursuite de l'étude dans les conditions proposées. Ils démontrent, à minima, que l'étude est réalisable dans un contexte universitaire vétérinaire.

Conclusion

La cancérologie est une discipline en plein développement dans le milieu vétérinaire, tout comme en médecine humaine. Le progrès dans ce domaine l'amène à être de moins en moins nocif pour l'animal. Malgré tout, le détournement du métabolisme par la tumeur ainsi que les modes d'actions des traitements, font que ces derniers restent très lourds à supporter par l'animal. En effet, celui-ci souffre de son cancer, mais peut aussi souffrir de son traitement. Ainsi on ne traite pas un cancer mais un animal cancéreux à qui il faut apporter un confort maximal. Il est donc primordial de considérer l'animal dans sa globalité. La phytothérapie présente un fort regain d'intérêt ces dernières années, les propriétaires montrent de plus en plus d'attrait pour les médecines naturelles qui sont en pleine expansion. La gemmothérapie est une branche récente de la phytothérapie et donc très peu développée. En effet on ne trouve que très peu de publications la concernant. Or c'est un domaine qui présente l'avantage d'améliorer la tolérance des traitements de chimiothérapie sans nocivité pour l'animal. Le but de ce travail était d'obtenir une base théorique scientifique à l'utilisation de gemmothérapie, pouvant aboutir à la création d'un protocole de soutien des chiens sous chimiothérapie. La réalisation d'un témoin historique sur les cas des chiens traités par doxorubicine nous montre que c'est un traitement responsable de nombreux effets secondaires digestifs, et confirme donc la pertinence d'y associer un traitement complémentaire. Des recherches bibliographiques ont ensuite permis d'orienter mon choix vers un traitement composé de bourgeons de noyer et de genévrier, et d'en établir un protocole. En effet, ils ont l'avantage de soutenir la fonction intestinale et hépatique sans présenter de toxicité pour l'animal. Les limites de ce travail se trouvent dans l'insuffisance de cas cliniques qui auraient pu permettre de conclure quant à l'efficacité de ce traitement complémentaire de gemmothérapie. L'intérêt à présent serait donc, au décours d'un prochain travail, de réaliser une étude comparative entre le témoin historique et l'application pratique du protocole. Cela dans l'espoir d'obtenir des résultats permettant de généraliser son application à l'ensemble des chiens sous chimiothérapie, et ainsi de pouvoir les soutenir et améliorer leur confort au cours de ces traitements qui peuvent s'avérer lourds.

Bibliographie

- Adrienne, Philippe. 2011. *Traité de Gemmothérapie - La Thérapeutique Par Les Bourgeons*. Amyris Eds.
- AFMPS. 2013. 'FAQ – CASCADE'.
- ANSES. 2012. 'AVIS de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et Du Travail Relatif à Un Projet de Décret Relatif à l'étiquetage Des Préparations Mentionnées Au 1° et Au 3° de l'article L. 5121-1 et Aux 11° et 13° de l'article L. 5141-2 Du Code de La Santé Publique et Modifiant Certaines Dispositions Du Code de La Santé Publique'.
- . 2016. 'Evaluation Des Demandes d'autorisation de Mise Sur Le Marché de Médicaments Vétérinaires à Base de Plantes'. <https://www.anses.fr/fr/system/files/MV2014SA0081Ra.pdf>.
- . 2017. 'ONCEPT® IL-2 Lyophilisat et Solvant Pour Suspension Injectable Pour Chats'. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130503125774/anx_125774_fr.pdf.
- ANSM. 2020. 'Notice Patient - DOXORUBICINE ARROW 2 Mg/ML, Solution Pour Perfusion - Base de Données Publique Des Médicaments'. 2020. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66837710&typedoc=N>.
- Argyle, David J., Chand Khanna, and Nicole Giancristofaro. 2020. 'Tumor Biology and Metastasis'. In *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 36–60. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-59496-7.00002-5>.
- Arrington, K. A., A. M. Legendre, G. S. Tabelaing, and D. L. Frazier. 1994. 'Comparison of Body Surface Area-Based and Weight-Based Dosage Protocols for Doxorubicin Administration in Dogs'. *American Journal of Veterinary Research* 55 (11): 1587–92.
- Barnard, Rebecca A., Luke A. Wittenburg, Ravi K. Amaravadi, Daniel L. Gustafson, Andrew Thorburn, and Douglas H. Thamm. 2014. 'Phase I Clinical Trial and Pharmacodynamic Evaluation of Combination Hydroxychloroquine and Doxorubicin Treatment in Pet Dogs Treated for Spontaneously Occurring Lymphoma'. *Autophagy* 10 (8): 1415–25. <https://doi.org/10.4161/auto.29165>.
- Bergman, Philip J. 2013. '5 - Paraneoplastic Syndromes'. In *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology (Fifth Edition)*, edited by Stephen J. Withrow, David M. Vail, and Rodney L. Page, 83–97. Saint Louis: W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2362-5.00005-0>.
- . 2019. 'Cancer Immunotherapies'. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 49 (5): 881–902. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.04.010>.
- Bone, Kerry Martin. 2007. 'CHAPTER 7 - Evaluating, Designing, and Accessing Herbal Medicine Research'. In *Veterinary Herbal Medicine*, edited by Susan G. Wynn and Barbara J.

- Fougère, 87–97. Saint Louis: Mosby. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-02998-8.50011-1>.
- Bookout, William, and Linda B. Khachatoorian. 2007. 'CHAPTER 8 - Regulation and Quality Control'. In *Veterinary Herbal Medicine*, edited by Susan G. Wynn and Barbara J. Fougère, 99–119. Saint Louis: Mosby. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-02998-8.50012-3>.
- Børresen, B., A. E. Hansen, A. Kjær, T. L. Andresen, and A. T. Kristensen. 2018. 'Liposome-Encapsulated Chemotherapy: Current Evidence for Its Use in Companion Animals'. *Veterinary and Comparative Oncology* 16 (1): E1–15. <https://doi.org/10.1111/vco.12342>.
- Boston, Sarah, and Ralph A. Henderson. 2014. 'Role of Surgery in Multimodal Cancer Therapy for Small Animals'. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, Advances in Veterinary Oncology*, 44 (5): 855–70. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2014.05.008>.
- Bouic, P. J. D., A. Clark, J. Lamprecht, M. Freestone, E. J. Pool, R. W. Liebenberg, D. Kotze, and P. P. van Jaarsveld. 1999. 'The Effects of B-Sitosterol (BSS) and B-Sitosterol Glucoside (BSSG) Mixture on Selected Immune Parameters of Marathon Runners: Inhibition of Post Marathon Immune Suppression and Inflammation'. *International Journal of Sports Medicine* 20 (04): 258–62. <https://doi.org/10.1055/s-2007-971127>.
- Cascella, Marco, Giuseppe Palma, Antonio Barbieri, Sabrina Bimonte, Nagoth Joseph Amruthraj, Maria Rosaria Muzio, Vitale Del Vecchio, et al. 2017. 'Role of Nigella Sativa and Its Constituent Thymoquinone on Chemotherapy-Induced Nephrotoxicity: Evidences from Experimental Animal Studies'. *Nutrients* 9 (6). <https://doi.org/10.3390/nu9060625>.
- Cassileth, Barrie R. 2005. 'Society for Integrative Oncology'. *Cancer Control* 12 (3): 181–181. <https://doi.org/10.1177/107327480501200306>.
- Chavalle, Thomas. 2017. 'CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DE LA PHARMACOCINÉTIQUE ET DE LA TOLÉRANCE DE LA DOXORUBICINE CHEZ LE CHIEN'. UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I.
- Chun, Ruthanne, Laura D. Garrett, Carolyn Henry, Michelle Wall, Annette Smith, and Nicole M. Azene. 2005. 'Toxicity and Efficacy of Cisplatin and Doxorubicin Combination Chemotherapy for the Treatment of Canine Osteosarcoma'. *Journal of the American Animal Hospital Association* 41 (6): 382–87. <https://doi.org/10.5326/0410382>.
- Conklin, Kenneth A. 2004. 'Chemotherapy-Associated Oxidative Stress: Impact on Chemotherapeutic Effectiveness'. *Integrative Cancer Therapies* 3 (4): 294–300. <https://doi.org/10.1177/1534735404270335>.
- Cramer, Holger, Lorenzo Cohen, Gustav Dobos, and Claudia M. Witt. 2013. 'Integrative Oncology: Best of Both Worlds—Theoretical, Practical, and Research Issues'. Review

Article. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Hindawi. 27 November 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/383142>.

- Crighton, Elly, Megan L. Coghlan, Rachael Farrington, Claire L. Hoban, Matthew W.P. Power, Christine Nash, Ian Mullaney, et al. 2019. 'Toxicological Screening and DNA Sequencing Detects Contamination and Adulteration in Regulated Herbal Medicines and Supplements for Diet, Weight Loss and Cardiovascular Health'. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 176 (November): 112834. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.112834>.
- Dow, Steven, and Amanda Guth. 2019. 'Cancer Immunotherapy'. In *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 231–50. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-59496-7.00014-1>.
- Ehrhart, Nicole P., and Stephen J. Withrow. 2013. '9 - Biopsy Principles'. In *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology (Fifth Edition)*, 143–48. Saint Louis: W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2362-5.00009-8>.
- Fard, Mohammad Hassanpour, Arvindkumar E. Ghule, Subhash L. Bodhankar, and Madhurima Dikshit. 2011. 'Cardioprotective Effect of Whole Fruit Extract of Pomegranate on Doxorubicin-Induced Toxicity in Rat'. *Pharmaceutical Biology* 49 (4): 377–82. <https://doi.org/10.3109/13880209.2010.517758>.
- Farese, James P., and Stephen J. Withrow. 2013. '10 - Surgical Oncology'. In *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology (Fifth Edition)*, 149–56. Saint Louis: W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2362-5.00010-4>.
- Fleming, J.M., K.E. Creevy, and D.E.L. Promislow. 2011. 'Mortality in North American Dogs from 1984 to 2004: An Investigation into Age-, Size-, and Breed-Related Causes of Death: Mortality of Dogs in North America'. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25 (2): 187–98. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0695.x>.
- Fontaine, Johanne. 2017. 'Le journal Terre de Vie', 2017.
- Fougère, Barbara J., and Susan G. Wynn. 2007. 'Herb Manufacture, Pharmacy, and Dosing'. In *Veterinary Herbal Medicine*, 221–36. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-02998-8.50018-4>.
- Friedrichs, Kristen R., and Karen M. Young. 2013. '7 - Diagnostic Cytopathology in Clinical Oncology'. In *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology (Fifth Edition)*, edited by Stephen J. Withrow, David M. Vail, and Rodney L. Page, 111–30. Saint Louis: W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2362-5.00007-4>.
- Gîrzu, M., A.-M Privat, J. Fialip, A.-P Carnat, and J.-L Lamaison. 2008. 'Sedative Effect of Walnut Leaf Extract and Juglone, an Isolated Constituent'. *Pharmaceutical Biology* 36 (September): 280–86. <https://doi.org/10.1076/phbi.36.4.280.4580>.

- Gupta, Amit, Tapan Behl, and Pharkphoom Panichayupakaranan. 2019. 'A Review of Phytochemistry and Pharmacology Profile of Juglans Regia'. *Obesity Medicine* 16 (December): 100142. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2019.100142>.
- Gustafson, Daniel, and Dennis Bailey. 2019. 'Cancer Chemotherapy'. In *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 182–208. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-59496-7.00012-8>.
- Hallman, Briana E., Marlene L. Hauck, Laurel E. Williams, Paul R. Hess, and Steven E. Suter. 2019. 'Incidence and Risk Factors Associated with Development of Clinical Cardiotoxicity in Dogs Receiving Doxorubicin'. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 33 (2): 783–91. <https://doi.org/10.1111/jvim.15414>.
- Hartley, Genevieve, Robyn Elmslie, Brent Murphy, Leone Hopkins, Amanda Guth, and Steven Dow. 2019. 'Cancer Stem Cell Populations in Lymphoma in Dogs and Impact of Cytotoxic Chemotherapy'. *Veterinary and Comparative Oncology* 17 (1): 69–79. <https://doi.org/10.1111/vco.12447>.
- Hassan, Sherif T. S., Kateřina Berchová, and Miroslava Šudomová. 2016. 'Antimicrobial, Antiparasitic and Anticancer Properties of Hibiscus Sabdariffa (L.) and Its Phytochemicals: In Vitro and in Vivo Studies'. *Ceska a Slovenska Farmacie: Casopis Ceske Farmaceuticke Spolecnosti a Slovenske Farmaceuticke Spolecnosti* 65 (1): 10–14.
- Herzi, Nejia. 2013. 'Extraction et purification de substances naturelles : comparaison de l'extraction au CO₂-supercritique et des techniques conventionnelles'. Phd. <http://ethesis.inp-toulouse.fr/archive/00002243/>.
- Hosseini, Azar, and Amirhossein Sahebkar. 2017. 'Reversal of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity by Using Phytotherapy: A Review'. *Journal of Pharmacopuncture* 20 (4): 243–56. <https://doi.org/10.3831/KPI.2017.20.030>.
- Jadhav, Vishal B., Vishnu N. Thakare, Anupama A. Suralkar, and Suresh R. Naik. 2013. 'Ameliorative Effect of Luffa Acutangula Roxb. on Doxorubicin Induced Cardiac and Nephrotoxicity in Mice'. *Indian Journal of Experimental Biology* 51 (2): 149–56.
- JECFA. 2020. 'WHO | JECFA'. 2020. <https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=669>.
- Johannes, Chad M., and Margaret L. Musser. 2019. 'Anorexia and the Cancer Patient'. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Cancer in Companion Animals, 49 (5): 837–54. <https://doi.org/10.1016/j.cvs.2019.04.008>.
- Jondeau, Coline. 2016. 'FREQUENCE ET NATURE DES EFFETS SECONDAIRES DE LA CHIMIOTHERAPIE CHEZ LE CHIEN : ETUDE RETROSPECTIVE DE 94 CAS SUIVIS AU CENTRE HOSPITALIER D'ENSEIGNEMENT VETERINAIRE DES ANIMAUX DE COMPAGNIE - CAMPUS VETERINAIRE DE LYON, ENTRE JANVIER 2014 ET MAI 2016.'

- Jong, Ariëne de, Jogchum Plat, and Ronald P. Mensink. 2003. 'Metabolic Effects of Plant Sterols and Stanols (Review)'. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 14 (7): 362–69. [https://doi.org/10.1016/s0955-2863\(03\)00002-0](https://doi.org/10.1016/s0955-2863(03)00002-0).
- Kamstock, Debra, Duncan Russell, and Barbara Powers. 2020. 'The Pathology of Neoplasia'. In *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 61–80. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-59496-7.00003-7>.
- Khan, Mohammad Ahmed, Mhaveer Singh, Masood Shah Khan, Wasim Ahmad, Abul Kalam Najmi, and Sayeed Ahmad. 2014. 'Alternative Approach for Mitigation of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity Using Herbal Agents'. *Current Clinical Pharmacology* 9 (3): 288–97. <https://doi.org/10.2174/1574884709999140606162053>.
- Kicenuik, Kristin S., Nicole C. Northrup, Dawn M. Clarke, and Lisa J. Bazzle. 2018. 'Successful Management of Doxorubicin Overdose and Extravasation in a Dog with Lymphoma'. *The Canadian Veterinary Journal* 59 (10): 1079–84.
- Klein, Robyn. 2007. 'Medical Botany'. In *Veterinary Herbal Medicine*, 139–58. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-02998-8.50014-7>.
- Knobloch, A., S. a. I. Mohring, N. Eberle, I. Nolte, G. Hamscher, and D. Simon. 2010. 'Cytotoxic Drug Residues in Urine of Dogs Receiving Anticancer Chemotherapy'. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24 (2): 384–90. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0453.x>.
- Larousse, Éditions. 2020a. 'Définitions : cancer - Dictionnaire de français Larousse'. 2020. <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/cancer/12634>.
- . 2020b. 'Définitions : standardiser - Dictionnaire de français Larousse'. 2020. <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/standardiser/74455>.
- . n.d. 'Définitions : bourgeon - Dictionnaire de français Larousse'. Accessed 21 October 2020. <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/bourgeon/10639>.
- Larue, Susan M., and Ira K. Gordon. 2013. '12 - Radiation Therapy'. In *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology (Fifth Edition)*, edited by Stephen J. Withrow, David M. Vail, and Rodney L. Page, 180–97. Saint Louis: W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2362-5.00012-8>.
- Leach, Matthew J., Heather Eaton, Tamara Agnew, Manisha Thakkar, and Marlene Wiese. 2019. 'The Effectiveness of Integrative Healthcare for Chronic Disease: A Systematic Review'. *International Journal of Clinical Practice* 73 (4): e13321. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13321>.
- Londhe, Priya, Megan Gutwillig, and Cheryl London. 2019. 'Targeted Therapies in Veterinary Oncology'. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, Cancer in Companion Animals*, 49 (5): 917–31. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.04.005>.

- Mason, S. L., I. A. Grant, J. Elliott, P. Cripps, and L. Blackwood. 2014. 'Gastrointestinal Toxicity after Vincristine or Cyclophosphamide Administered with or without Maropitant in Dogs: A Prospective Randomised Controlled Study'. *The Journal of Small Animal Practice* 55 (8): 391–98. <https://doi.org/10.1111/jsap.12237>.
- Matz, Brad M. 2015. 'Current Concepts in Oncologic Surgery in Small Animals'. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, Soft Tissue Surgery*, 45 (3): 437–49. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2015.01.003>.
- Merlo, D. F., L. Rossi, C. Pellegrino, M. Ceppi, U. Cardellino, C. Capurro, A. Ratto, et al. 2008. 'Cancer Incidence in Pet Dogs: Findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy'. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22 (4): 976–84. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0133.x>.
- Moore, A. S., S. M. Cotter, W. M. Rand, C. A. Wood, L. E. Williams, C. A. London, A. E. Frimberger, and D. A. L'Heureux. 2001. 'Evaluation of a Discontinuous Treatment Protocol (VELCAP-S) for Canine Lymphoma'. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 15 (4): 348–54.
- Moreira, Davyson de L., Sabrina Schaaf Teixeira, Maria Helena D. Monteiro, Ana Cecilia A. X. De-Oliveira, and Francisco J. R. Paumgarten. 2014. 'Traditional Use and Safety of Herbal Medicines¹'. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 24 (2): 248–57. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2014.03.006>.
- Naji Ebrahimi Yazd, Zohreh, Sara Hosseinian, Mohammad Naser Shafei, Alireza Ebrahimzadeh Bideskan, Nazanin Entezari Heravi, Soghra Parhizgar, Samira Shahraki, Zahra Samadi Noshahr, Somayeh Mahzari, and Abolfazl Khajavi Rad. 2018. 'Protection Against Doxorubicin-Induced Nephropathy by Plantago Major in Rat'. *Iranian Journal of Kidney Diseases* 12 (2): 99–106.
- Ogilvie, G. K., R. C. Richardson, C. R. Curtis, S. J. Withrow, H. A. Reynolds, A. M. Norris, R. A. Henderson, J. S. Klausner, J. D. Fowler, and D. McCaw. 1989. 'Acute and Short-Term Toxicoses Associated with the Administration of Doxorubicin to Dogs with Malignant Tumors'. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 195 (11): 1584–87.
- Parissenti, Amadeo M., Laura B. Pritzker, Baoqing Guo, Rashmi Narendrula, Shirly Xiaohui Wang, Lin Laura Lin, Jingchun Pei, et al. 2019. 'RNA Disruption Indicates CHOP Therapy Efficacy in Canine Lymphoma'. *BMC Veterinary Research* 15 (December). <https://doi.org/10.1186/s12917-019-2189-x>.
- Perrain, Charlotte. 2013. 'Rôles de la phytothérapie et de la micronutrition dans le soutien de l'animal cancéreux'. Thèse. <http://bibliotheque.vet-alfort.fr/Record.htm?idlist=1&record=19414676124912328589>.
- Ponce, Frédérique. 2017. 'Les Lymphomes Du Chien'.
- Poppenga, Robert H. 2002. 'Herbal Medicine: Potential for Intoxication and Interactions with Conventional Drugs'. *Clinical Techniques in Small Animal Practice, Alternative Medicine*, 17 (1): 6–18. <https://doi.org/10.1053/svms.2002.27785>.

- Preisler, H. D., T. Gessner, N. Azarnia, W. Bolanowska, J. Epstein, A. P. Early, P. D'Arrigo, R. Vogler, L. Winton, and P. Chervenik. 1984. 'Relationship between Plasma Adriamycin Levels and the Outcome of Remission Induction Therapy for Acute Nonlymphocytic Leukemia'. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 12 (2): 125–30. <https://doi.org/10.1007/BF00254604>.
- Rau, S. E., L. G. Barber, and K. E. Burgess. 2010. 'Efficacy of Maropitant in the Prevention of Delayed Vomiting Associated with Administration of Doxorubicin to Dogs'. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24 (6): 1452–57. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0611.x>.
- Robat, C., J. Burton, D. Thamm, and D. Vail. 2013. 'Retrospective Evaluation of Doxorubicin-Piroxicam Combination for the Treatment of Transitional Cell Carcinoma in Dogs'. *The Journal of Small Animal Practice* 54 (2): 67–74. <https://doi.org/10.1111/jsap.12009>.
- Robinson, Narda. 2019. 'Integrative Oncology'. In *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 330–39. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-59496-7.00017-7>.
- Robinson, Narda G. 2013. '16 - Complementary and Alternative Medicine for Cancer: The Good, the Bad, and the Dangerous'. In *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology (Fifth Edition)*, edited by Stephen J. Withrow, David M. Vail, and Rodney L. Page, 280–92. Saint Louis: W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2362-5.00016-5>.
- Ruple, Audrey, Melissa Jones, Missy Simpson, and Rodney Page. 2020. 'The Golden Retriever Lifetime Study: Assessing Factors Associated with Owner Compliance after the First Year of Enrollment'. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, November. <https://doi.org/10.1111/jvim.15921>.
- S. LEGHA, SEWA, ROBERT S. BENJAMIN, BRUCE MACKAY, MICHAEL EWER, SIDNEY WALLACE, MANUEL VALDIVIESO, SHELLEY L. RASMUSSEN, GEORGE R. BLUMENSCHNEIN, and EMIL J. FREIREICH. 2020. 'Reduction of Doxorubicin Cardiotoxicity by Prolonged Continuous Intravenous Infusion'. *Annals of Internal Medicine*, March. <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-96-2-133>.
- Selting, K. A., S. E. Lana, G. K. Ogilvie, A. Olmstead, D. L. Mykles, J. Bright, K. L. Richardson, J. A. Walton, E. Monnet, and M. J. Fettman. 2004. 'Cardiac Troponin I in Canine Patients with Lymphoma and Osteosarcoma Receiving Doxorubicin: Comparison with Clinical Heart Disease in a Retrospective Analysis'. *Veterinary and Comparative Oncology* 2 (3): 142–56. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5810.2004.00051.x>.
- Simmler, Charlotte, James G. Graham, Shao-Nong Chen, and Guido F. Pauli. 2018. 'Integrated Analytical Assets Aid Botanical Authenticity and Adulteration Management'. *Fitoterapia* 129 (September): 401–14. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2017.11.017>.
- Sirivisoot, Sirintra, Patharakrit Teewasutrakul, Somporn Techangamsuwan, Sirikachorn Tangkawattana, and Anudep Rungsipipat. 2018. 'Monitoring Minimal Residual Disease in Canine Lymphomas Treated with Modified L-COP or L-CHOP Protocols'. *Acta Veterinaria Hungarica* 66 (1): 66–84. <https://doi.org/10.1556/004.2018.007>.

- Smith, Robert A., Kimberly S. Andrews, Durado Brooks, Stacey A. Fedewa, Deana Manassaram-Baptiste, Debbie Saslow, Otis W. Brawley, and Richard C. Wender. 2018. 'Cancer Screening in the United States, 2018: A Review of Current American Cancer Society Guidelines and Current Issues in Cancer Screening'. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 68 (4): 297–316. <https://doi.org/10.3322/caac.21446>.
- Sorenmo, K., L. Duda, L. Barber, K. Cronin, C. Sammarco, A. Usborne, M. Goldschmidt, and F. Shofer. 2000. 'Canine Hemangiosarcoma Treated with Standard Chemotherapy and Minocycline'. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 14 (4): 395–98. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2000\)014<0395:chtwsc>2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2000)014<0395:chtwsc>2.3.co;2).
- Susaneck, S. J. 1983. 'Doxorubicin Therapy in the Dog'. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 182 (1): 70–72.
- Tagboto, S., and S. Townson. 2001. 'Antiparasitic Properties of Medicinal Plants and Other Naturally Occurring Products'. *Advances in Parasitology* 50: 199–295. [https://doi.org/10.1016/s0065-308x\(01\)50032-9](https://doi.org/10.1016/s0065-308x(01)50032-9).
- Tan, Wen, Jinjian Lu, Mingqing Huang, Yingbo Li, Meiwan Chen, Guosheng Wu, Jian Gong, et al. 2011. 'Anti-Cancer Natural Products Isolated from Chinese Medicinal Herbs'. *Chinese Medicine* 6 (1): 27. <https://doi.org/10.1186/1749-8546-6-27>.
- Thamlikitkul, Lucksamon, Vichien Srimuninnimit, Charuwan Akewanlop, Suthinee Ithimakin, Sirisopa Techawathanawanna, Krittiya Korphaisarn, Jomjit Chantharasamee, Pongwut Danchaivijitr, and Nopadol Soparattanapaisarn. 2017. 'Efficacy of Ginger for Prophylaxis of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Breast Cancer Patients Receiving Adriamycin-Cyclophosphamide Regimen: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study'. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 25 (2): 459–64. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3423-8>.
- Tomiyasu, Hirotaka, Masashi Takahashi, Yasuhito Fujino, Koichi Ohno, and Hajime Tsujimoto. 2010. 'Gastrointestinal and Hematologic Adverse Events after Administration of Vincristine, Cyclophosphamide, and Doxorubicin in Dogs with Lymphoma That Underwent a Combination Multidrug Chemotherapy Protocol'. *The Journal of Veterinary Medical Science* 72 (11): 1391–97. <https://doi.org/10.1292/jvms.10-0176>.
- Ustün Alkan, Fulya, Tülay Bakirel, Oya Ustüner, and Hasret Yardibi. 2014. 'In Vitro Effects of Doxorubicin and Deracoxib on Oxidative-Stress-Related Parameters in Canine Mammary Carcinoma Cells'. *Acta Veterinaria Hungarica* 62 (3): 372–85. <https://doi.org/10.1556/AVet.2014.012>.
- Vail, David M. 2009. 'Supporting the Veterinary Cancer Patient on Chemotherapy: Neutropenia and Gastrointestinal Toxicity'. *Topics in Companion Animal Medicine, Oncology*, 24 (3): 122–29. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.02.004>.
- Vail, David, Douglas Thamm, and Julias Liptak. 2019. 'Molecular/Targeted Therapy of Cancer'. In *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 251–85. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-59496-7.00015-3>.

- . 2020. 'Supportive Care for the Cancer Patient'. In , 286–329. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-59496-7.00016-5>.
- VCOG. 2016. 'Veterinary Cooperative Oncology Group - Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE) Following Chemotherapy or Biological Antineoplastic Therapy in Dogs and Cats v1.1'. *Veterinary and Comparative Oncology* 14 (4): 417–46. <https://doi.org/10.1111/vco.283>.
- Vickers, A, and C Zollman. 1999. 'ABC of Complementary Medicine: Herbal Medicine'. *BMJ (Clinical Research Ed.)*. *BMJ*. 16 October 1999. <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7216.1050>.
- 'VIDAL - Doxorubicine'. 2020. 2020. <https://www.vidal.fr/substances/6769/doxorubicine/>.
- Virirot, Anne-Claire. 2015. 'UN POINT SUR LA GEMMOTHERAPIE EN 2012'.
- Vøls, Kåre K., Martin A. Heden, Annemarie T. Kristensen, and Peter Sandøe. 2017. 'Quality of Life Assessment in Dogs and Cats Receiving Chemotherapy – a Review of Current Methods'. *Veterinary and Comparative Oncology* 15 (3): 684–91. <https://doi.org/10.1111/vco.12242>.
- Vozenin, Marie-Catherine, Pauline De Fornel, Kristoffer Petersson, Vincent Favaudon, Maud Jaccard, Jean-François Germond, Benoit Petit, et al. 2019. 'The Advantage of FLASH Radiotherapy Confirmed in Mini-Pig and Cat-Cancer Patients'. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 25 (1): 35–42. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3375>.
- Wendelburg, Kristin M., Lori Lyn Price, Kristine E. Burgess, Jeremiah A. Lyons, Felicia H. Lew, and John Berg. 2015. 'Survival Time of Dogs with Splenic Hemangiosarcoma Treated by Splenectomy with or without Adjuvant Chemotherapy: 208 Cases (2001-2012)'. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 247 (4): 393–403. <https://doi.org/10.2460/javma.247.4.393>.
- Withrow, Stephen J., David M. Vail, and Rodney L. Page, eds. 2013. '1 - The Etiology of Cancer'. In *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology (Fifth Edition)*, 1–29. Saint Louis: W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2362-5.00001-3>.
- Witt, Claudia M., Lynda G. Balneaves, Maria J. Cardoso, Lorenzo Cohen, Heather Greenlee, Peter Johnstone, Ömer Küçük, Josh Mailman, and Jun J. Mao. 2017. 'A Comprehensive Definition for Integrative Oncology'. *JNCI Monographs* 2017 (52). <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgx012>.
- Wittenburg, L. A., D. H. Thamm, and D. L. Gustafson. 2014. 'Development of a Limited-Sampling Model for Prediction of Doxorubicin Exposure in Dogs'. *Veterinary and Comparative Oncology* 12 (2): 114–19. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2012.00340.x>.
- Wittenburg, Luke A., Kristen Weishaar, Dominique Ramirez, and Daniel L. Gustafson. 2019. 'Doxorubicin Area under the Curve Is an Important Predictor of Neutropenia in Dogs

- with Naturally Occurring Cancers'. *Veterinary and Comparative Oncology* 17 (2): 147–54. <https://doi.org/10.1111/vco.12455>.
- Wynn, Susan G., and Barbara Fougere. 2006. *Veterinary Herbal Medicine E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Wynn, Susan G., and Barbara J. Fougère. 2007. 'Introduction: Why Use Herbs?' In *Veterinary Herbal Medicine*, 1–4. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-02998-8.50005-6>.
- Yarnell, Eric. 2007. 'Plant Chemistry in Veterinary Medicine: Medicinal Constituents and Their Mechanisms of Action'. In *Veterinary Herbal Medicine*, 159–82. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-02998-8.50015-9>.
- Zandvliet, M. 2016. 'Canine Lymphoma: A Review'. *The Veterinary Quarterly* 36 (2): 76–104. <https://doi.org/10.1080/01652176.2016.1152633>.

Annexes

Annexe 1 : Les différents agents de chimiothérapie, leur indications et leurs toxicités.

D'après (Perrain 2013) et (Gustafson and Bailey 2019)

Famille	Molécule	Indication	Toxicité
Agents alkylants	Cyclophosphamide	Lymphome Carcinome Sarcome	Myélosuppression Cystite hémorragique
	Chlorambucil	Lymphome Leucémie Myélome Substitution du cyclophosphamide	Myélosuppression modérée Vomissement
	Lomustine	Lymphome Mastocytome Tumeur cérébrale	Myélosuppression Hépatotoxicité
	Dacarbazine	Lymphome	Myélosuppression Vomissement Nausée Anorexie Irritation périvasculaire
	Ifosfamide	Lymphome	Cystite hémorragique Myélosuppression modérée
	Melphalan	Myélome multiple Adénocarcinome des sacs anaux	Myélosuppression Thrombopénie
Antibiotiques	Actinomycine-D	Lymphome	Nausée Vomissement Diarrhée Myélosuppression modérée Irritation périvasculaire
	Doxorubicine	Lymphome Carcinome Sarcome	Myélosuppression Hypersensibilité digestive Irritation périvasculaire Cardiotoxicité cumulative Néphrotoxique chez le chat
	Mitoxantrone	Lymphome Carcinome transitionnel	Myélosuppression Vomissement Diarrhée Irritation périvasculaire
Antimétabolites	Méthotrexate	Lymphome	Vomissement Diarrhée Anorexie Myélosuppression modérée Néphrotoxique à dose élevée

	5-Fluorouracil		Troubles digestifs modérés Myélosuppression Neurotoxique en cas de surdosage
	Cytosine arabinoside	Lymphome myéloprolifératif	Myélosuppression modérée Hypersensibilité digestive
Antimitotiques	Paclitaxel	Cancers du seins, des ovaires ou pulmonaire chez l'Homme	Myélosuppression Hypersensibilité Neuropathie périphérique
	Vinblastine	Mastocytome	Irritation périvasculaire
	Vincristine	Lymphome Mastocytome Tumeur vénériennes Thrombocytopénie à médiation immune	Irritation périvasculaire Neuropathie périphérique Constipation chez le chat
	Vinorelbine	Cancer primaire du poumon	Irritation périvasculaire
Corticostéroïdes	Prednisolone	Lymphome Mastocytome Myélome Leucémie Tumeur cérébrale Insulinome Stimulation de l'appétit	Polyuro-Polydipsie Polyphagie Fonte musculaire Modifications comportementales Ulcère gastro-intestinaux
Sels de platine	Carboplatine	Ostéosarcome Carcinome Sarcome	Myélosuppression Troubles digestifs sévères chez les petites espèces
	Cisplatine	Ostéosarcome Carcinome Sarcome	Néphrotoxique Emétique Œdème pulmonaire pouvant être fatal chez le chat
Inhibiteurs des tyrosines kinases	Mastinib	Mastocytome	Anorexie Vomissement Diarrhée
	Imatinib	Mastocytome	Hépatotoxique idiopathique
Les autres familles	L-Asparaginase	Lymphome	Hypersensibilité
	Procarbazine	Lymphome	Troubles digestifs Myélosuppression

Annexe 2 : Classification VCOG-CTCAE (Groupe coopératif d'oncologie vétérinaire - Critères communs de terminologie pour les événements indésirables) version 1.1, des effets indésirables secondaires à la chimiothérapie (VCOG, 2001). Ne sont présentes que les parties concernant la toxicité liée à la toxicité gastro-intestinale.

Adverse Event	GASTROINTESTINAL				
	1	2	3	4	5
Abdominal distention	Clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Clinical signs present; outpatient medical management indicated	Severe discomfort; limiting ADL; inpatient management indicated	—	—
Anorexia	Craving or dietary change required to maintain appetite	Oral intake altered (≤ 3 days) without significant weight loss; oral nutritional supplements/appetite stimulants may be indicated	Of ≥ 3 days duration; associated with significant weight loss ($\geq 10\%$) or malnutrition; IV fluids; tube feeding or force feeding indicated	Life-threatening consequences; TPN indicated; > 5 days duration	Death
Aspires	Definition: A disorder characterized by a loss of appetite. Clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent supportive intervention indicated	Death
Colitis	Definition: A disorder characterized by accumulation of serous or haemorrhagic fluid in the peritoneal cavity. Asymptomatic; pathological or radiological findings only	Abdominal cramping/gain, murmur or blood in stool; outpatient medical intervention indicated; < 5 days duration	Abdominal pain; fever; change in bowel habits; ileus; peritoneal signs; hospitalization indicated; > 5 days duration	Life-threatening consequences (e.g. perforation, bleeding, ischaemia, necrosis)	Death
Constipation	Definition: A disorder characterized by inflammation of the colon. Occasional or intermittent symptoms; occasional use of stool softeners, laxatives, dietary modification or enema	Persistent symptoms with regular use of laxatives or enemas indicated	Symptoms interfering with ADL; obstruction with manual evacuation indicated	Life threatening consequences (e.g. obstruction, megacolon)	Death
Dehydration	Definition: A disorder characterized by irregular and infrequent or difficult evacuation of the bowels. Increased oral fluids indicated; dry mucous membranes; < 48 h	Peroral (IV or SC) fluids indicated	IV fluids indicated; > 48 h	Life threatening (e.g. haemodynamic collapse)	Death
Diarrhoea	Definition: A disorder characterized by excessive loss of water from the body. It is usually caused by severe diarrhoea. Increase of up to 2 stools per day over baseline; no increase in frequency; however, consistency decreased over baseline	Increase of 3-6 stools per day over baseline; medications indicated; parenteral (IV or SC) fluids indicated	Increase of > 6 stools per day over baseline; incontinence; > 48 h; IV fluids > 48 h; hospitalization; interfering with ADL	Life threatening (e.g. haemodynamic collapse)	Death
Dysphagia	Definition: A disorder characterized by frequent and watery bowel movements. Symptomatic but able to eat; regular diet	Symptomatic and altered eating/swallowing (e.g. altered dietary habits, food consistency); parenteral (IV or SC) fluids indicated; < 48 h	Symptomatic and severely altered eating/swallowing (e.g. inadequate oral caloric or fluid intake); IV fluids > 48 h; tube feeding or PPN/PPN indicated	Life threatening (e.g. obstruction, perforation)	Death

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

Titre du projet

Utilisation de préparations de phytothérapie en traitement préventif des effets indésirables digestifs lors de chimiothérapie anticancéreuse chez les carnivores domestiques.

Personnes responsables du projet

Projet réalisé dans le cadre de la thèse de Pierrick ETIENNE, étudiant à l'école vétérinaire de Lyon, sous la supervision des docteurs vétérinaires Philippe BERNY, Catherine PEPIN et Frédérique PONCE.

Objectifs du projet

L'objectif du projet est d'évaluer l'influence sur l'animal d'un traitement de gemmothérapie dans le but de limiter les effets indésirables digestifs lors de chimiothérapie anticancéreuse.

Raison et nature de la participation

Votre participation sera requise pour l'administration rigoureuse à votre animal d'un traitement de gemmothérapie selon un protocole établi tout au long de la chimiothérapie. Elle ne vous dispense pas des frais liés à la chimiothérapie ainsi que ceux liés au traitement médicamenteux autres. Le suivi de votre animal sera identique à celui d'une chimiothérapie classique, il recevra un traitement médicamenteux classique s'il en a besoin et nous évaluerons les effets du traitement au cours de ces consultations hebdomadaires.

Avantages pouvant découler de la participation

Votre participation à ce projet de recherche vous apportera l'avantage de bénéficier gratuitement d'un traitement adjuvant à base de phytothérapie pour votre animal. À cela s'ajoute le fait que cela contribuera à l'avancement de la médecine vétérinaire et au bien-être des animaux traités.

Inconvénients et risques pouvant découler de la participation

Votre participation à la recherche ne devrait pas comporter d'inconvénients significatifs, si ce n'est le fait de donner de votre temps.

Consentement libre et éclairé

Je sousigné _____ (nom en caractères d'imprimerie), déclare avoir lu et/ou compris le présent formulaire et j'en ai reçu un exemplaire. Je comprends la nature et le motif de ma participation au projet. J'ai eu l'occasion de poser des questions auxquelles on a répondu, à ma satisfaction. Par la présente, j'accepte librement de participer au projet.

Signature de la participante ou du participant :

Fait à _____ le _____ 201_

1

Initiales du participant :

Version 1 datée du 04/07/2018

Document inspiré du guide du consentement

éclairé : https://www.usherbrooke.ca/recherche/fileadmin/sites/recherche/documents/ethique/Guide_du_consentement.pdf

Déclaration du responsable de l'obtention du consentement

Je soussigné, (on écrit ici le nom de la personne qui obtient le consentement en caractères d'imprimerie), certifie avoir expliqué à la participante ou au participant intéressé(e) les termes du présent formulaire, avoir répondu aux questions qu'il ou qu'elle m'a posées à cet égard et lui avoir clairement indiqué qu'il ou qu'elle reste, à tout moment, libre de mettre un terme à sa participation au projet de recherche décrit ci-dessus. Je m'engage à garantir le respect des objectifs de l'étude, à respecter la confidentialité et à vous informer de tout élément qui serait susceptible de modifier la nature de votre consentement.

Signature : _____ Fait à _____ le _____

2

Initiales du participant :

Version 1 datée du 04/07/2018

Document inspiré du guide du consentement

éclairé : https://www.usherbrooke.ca/recherche/fileadmin/sites/recherche/documents/ethique/Guide_du_consentement.pdf

Annexe 6 : Liste des animaux du témoin historique. Réalisé par l'auteur

Race	Age (années)	Sexe
Leonberg	5,5	Mâles entier
Cocker anglais	14	Mâles entier
Bichon frisé	11	Mâles entier
Epagneul breton	3,5	Femelles stérilisée
Berger des shetland	7,5	Mâles entier
Labrador	12,5	Femelles stérilisée
Rottweiler	6,5	Femelles stérilisée
Labrador	9	Femelles stérilisée
Bouldogue francais	7	Femelles stérilisée
Labrador	7,5	Mâles entier
Braque d'auvergne	9,5	Femelles stérilisée
Beauceron	6	Mâles entier
Labrador	5,5	Mâles entier
Croisée Briard	2,5	Femelles stérilisée
Beauceron	3,5	Femelles stérilisée
Basset fauve de Bretagne	9	Mâles castré
Croisée	7	Mâles castré
Saint bernard	4,5	Mâles entier
Yorkshire terrier	12	Femelles stérilisée
Berger allemand	9	Mâles entier
Labrador	2	Femelles stérilisée
Braque hongrois	10	Mâles castré
Croisé	8	Mâles entier
Boxer	10	Mâles castré
Boxer	5,5	Femelles non stérilisée
Bouldogue francais	9	Femelles stérilisée
Croisé	6	Femelles stérilisée
Berger allemand	5	Mâles entier
Bouldogue francais	7	Mâles entier
Boxer	6	Mâles entier
Labrador	5	Mâles entier
Beauceron	7	Mâles entier
Yorkshire terrier	11	Femelles stérilisée
Croisé	12	Mâles castré
Golden retriever	8	Mâles entier
Golden retriever	5	Femelles stérilisée
Croisé	13	Mâles castré
Berger allemand	10,5	Mâles entier
Rottweiler	6,5	Mâles castré
Border collie	5	Mâles castré
Beauceron	10	Femelles non stérilisée

Cairn terrier	12	Mâles castré
Golden retriever	6	Femelles non stérilisée
Fox terrier	7,5	Mâles entier
Dalmatien	10	Femelles stérilisée
Jagd terrier	12	Femelles non stérilisée
Bouvier bernois	7	Femelles non stérilisée
Berger allemand	11	Mâles entier
Croisé	12	Femelles stérilisée
Boxer	7	Femelles non stérilisée
Bouvier bernois	11	Femelles stérilisée
Yorkshire terrier	5	Mâles entier
Croisé	13	Femelles non stérilisée
Berger allemand	11	Femelles stérilisée
Berger allemand	7	Femelles non stérilisée
Croisé	10	Mâles castré
Dogue allemand	8	Femelles non stérilisée
Rottweiler	7	Femelles non stérilisée
Croisé	10	Mâles entier
Rottweiler	7,5	Femelles stérilisée
Bouvier bernois	4	Mâles entier
Beagle	11	Femelles stérilisée
Labrador	13	Femelles stérilisée
Airedale terrier	9	Femelles non stérilisée
Beauceron	10	Femelles non stérilisée
Epagneul de munster	5	Femelles stérilisée
Bichon frisé	11	Mâles entier

