

CAMPUS VÉTÉRIINAIRE DE LYON

Année 2021 - Thèse n° 085

**LA CHIMIOTHÉRAPIE MÉTRONOMIQUE CHEZ LE
CHIEN: ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET
RÉTROSPECTIVE ENTRE 2012 ET 2021**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 4 novembre 2021
Pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

Par

BROSSETTE Maxence

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2021 - Thèse n° 085

**LA CHIMIOTHÉRAPIE MÉTRONOMIQUE CHEZ LE
CHIEN : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET
RÉTROSPECTIVE ENTRE 2012 ET 2021**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 4 novembre 2021
Pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

Par

BROSSETTE Maxence

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 RUCHES | 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 |
| SERGEANT | 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

À Madame le Professeur Elvire SERVIEN,

De la faculté de Médecine de Lyon,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,

Hommages respectueux.

À Madame le Professeur Frédérique PONCE,

De Vetagro Sup, Campus vétérinaire de Lyon,

Pour votre encadrement, vos conseils et votre gentillesse, au cours de ce travail de thèse et au sein de notre enseignement clinique,

Très sincères remerciements.

À Monsieur le Professeur Philippe BERNY,

De Vetagro Sup, Campus vétérinaire de Lyon,

Pour votre accompagnement au cours de ces cinq années d'école et pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse malgré le changement de sujet tardif,

Très sincères remerciements.

Tables des matières

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| TABLE DES FIGURES | 13 |
| TABLE DES TABLEAUX | 15 |
| TABLE DES ABREVIATIONS | 17 |
| INTRODUCTION | 19 |
| SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE | 21 |
| INTRODUCTION | 21 |
| I. DEFINITIONS | 22 |
| 1. LA CELLULE CANCEREUSE..... | 22 |
| 2. LA CHIMIOTHÉRAPIE À DOSE MAXIMALE TOLÉRÉE | 24 |
| 3. LA CHIMIOTHÉRAPIE MÉTRONOMIQUE | 25 |
| II. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE DES MODES D’ACTIONS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE MÉTRONOMIQUE | 27 |
| 1. LES AGENTS CYTOTOXIQUES UTILISÉS | 27 |
| A. <i>Des moutardes azotées et une nitroso-urée</i> | 28 |
| B. <i>Mode d’action et toxicité</i> | 28 |
| 2. ACTION CYTOTOXIQUE SUR LES CELLULES CANCÉREUSES | 31 |
| 3. ACTION CONTRE L’ANGIOGÈNE TUMORALE | 32 |
| A. <i>Les mécanismes de l’angiogénèse tumorale</i> | 32 |
| a. Mise en évidence de la néo angiogénèse tumorale..... | 32 |
| b. Les mécanismes de la néovascularisation tumorale..... | 33 |
| i. <i>L’angiogénèse par bourgeonnement</i> | 33 |
| ii. <i>Rôle des Cellules Progénitrices Endothéliales</i> | 35 |
| iii. <i>Intussusception et mimétisme vasculaire</i> | 36 |
| c. Les facteurs régulant l’angiogénèse | 36 |
| i. <i>Principaux facteurs pro angiogéniques</i> | 36 |
| ii. <i>Principaux facteurs anti angiogéniques</i> | 37 |
| d. Caractéristiques des vaisseaux tumoraux..... | 38 |
| B. <i>Action de la chimiothérapie sur l’angiogénèse</i> | 40 |
| a. La chimiothérapie DMT | 40 |
| b. La chimiothérapie métronomique | 40 |
| i. <i>Inhibition spécifique des cellules endothéliales tumorales</i> | 40 |
| ii. <i>Inhibition du recrutement des CPEs et diminution de leur viabilité</i> | 42 |
| iii. <i>Augmentation de l’expression de la thrombospondine 1</i> | 43 |
| iv. <i>Inhibition de l’expression des facteurs angiogéniques</i> | 44 |
| 4. MODULATION DE L’IMMUNITÉ LOCALE | 45 |
| A. <i>Les acteurs de l’immunité antitumorale</i> | 45 |
| a. Les cellules antagonistes des tumeurs | 46 |
| b. Les cellules promotrices des tumeurs | 46 |
| c. Les antigènes associés aux tumeurs (AAT) | 47 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <i>B. Immunité tumorale et immuno-édition : de l'élimination à l'échappement</i> | 48 |
| <i>C. Les causes de l'échappement tumoral : les modifications de l'immunité par la tumeur</i> | 50 |
| a. Recrutement de lymphocytes T régulateurs | 50 |
| b. Recrutement de Cellules Myéloïdes Suppressives | 51 |
| <i>D. Action de la chimiothérapie métronomique sur l'immunité antitumorale</i> | 52 |
| a. Inhibition sélective des lymphocytes T régulateurs | 52 |
| b. Action suppressive sur les Cellules Myéloïdes Suppressives | 53 |
| c. Recrutement de cellules dendritiques et stimulation de la capacité de présentation des antigènes | 54 |
| d. Augmentation de la réponse immunitaire par l'augmentation de l'antigénicité de la tumeur | 55 |
| <i>E. Bilan concernant la modulation de l'immunité locale par la chimiothérapie métronomique</i> | 56 |
| 5. INHIBITION DES CELLULES SOUCHES CANCÉREUSES | 57 |
| <i>A. Définition du concept de Cellules Souches Cancéreuses</i> | 57 |
| <i>B. La chimiothérapie métronomique diminue le nombre de cellules souches cancéreuses au sein des tumeurs</i> | 58 |
| 6. INDUCTION DU PHÉNOMÈNE DE DORMANCE TUMORALE | 59 |
| 7. SCHÉMA BILAN DE LA CHIMIOTHÉRAPIE MÉTRONOMIQUE | 60 |
| III. UTILISATION PRATIQUE DE LA CHIMIOTHÉRAPIE MÉTRONOMIQUE CHEZ LE CHIEN | 61 |
| 1. LES UTILISATIONS ET ASSOCIATIONS POSSIBLES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE MÉTRONOMIQUE | 63 |
| <i>A. La chimiothérapie métronomique comme seule thérapie adjuvante</i> | 63 |
| <i>B. La chimiothérapie métronomique en association avec la chimiothérapie DMT</i> | 64 |
| a. Entre les bolus d'agents cytotoxiques | 64 |
| b. En relais de la chimiothérapie DMT : le chemo switch | 65 |
| <i>C. L'association avec des Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)</i> | 69 |
| <i>D. Chimiothérapie métronomique et immunothérapie</i> | 73 |
| <i>E. Chimiothérapie métronomique et inhibiteurs des tyrosines kinases</i> | 74 |
| <i>F. Chimiothérapie et thérapies anti-angiogéniques</i> | 75 |
| 2. TOXICITÉ ET TOLÉRANCE DE LA CHIMIOTHÉRAPIE MÉTRONOMIQUE | 76 |
| <i>A. Une très bonne tolérance à court terme de la chimiothérapie métronomique</i> | 78 |
| <i>B. Quid de la toxicité à long terme ?</i> | 78 |
| 3. QUEL BILAN POUR LA CHIMIOTHÉRAPIE MÉTRONOMIQUE ? | 79 |
| <i>A. Une thérapie prometteuse et moins complexe à mettre en place...</i> | 79 |
| <i>B. ... Mais qui connaît encore de nombreuses limites</i> | 81 |
| 4. INDICATIONS ET CONSIGNES D'UTILISATION : | 85 |
| <i>A. Les indications de la chimiothérapie métronomique en médecine vétérinaire</i> | 85 |
| <i>B. Réglementation concernant le vétérinaire prescripteur</i> | 86 |
| <i>C. Consignes aux propriétaires d'animaux traités par de la chimiothérapie métronomique</i> | 86 |
| CONCLUSION | 87 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|
| ÉTUDE RÉTROSPECTIVE | 89 |
| INTRODUCTION | 89 |
| I. MATERIEL ET METHODES | 90 |
| 1. CADRE DE L'ÉTUDE | 90 |
| 2. ÉVALUATION ET SUIVI DES ANIMAUX..... | 90 |
| 3. MOLECULES UTILISEES DANS LES PROTOCOLES DE CM | 91 |
| 4. TOXICITÉ ET RÉPONSE AU TRAITEMENT..... | 91 |
| 5. ANALYSE STATISTIQUE | 91 |
| II. RÉSULTATS..... | 92 |
| 1. COLLECTE DES CAS | 92 |
| <i>A. Nature des tumeurs collectées</i> | <i>92</i> |
| <i>B. Modalités de mises en place de la chimiothérapie métronomique.....</i> | <i>94</i> |
| 2. PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE MÉTRONOMIQUE UTILISÉS | 103 |
| 3. RÉSULTATS GÉNÉRAUX SUR L'ENSEMBLE DES CAS | 113 |
| <i>A. Efficacité</i> | <i>113</i> |
| a. PFI médiane | 113 |
| b. Qualité de vie après instauration de la chimiothérapie métronomique..... | 113 |
| <i>B. Toxicité.....</i> | <i>114</i> |
| 4. ÉTUDE PARTICULIÈRE DES 18 OSTÉOSARCOMES | 121 |
| 5. ÉTUDE PARTICULIÈRE DE 6 HÉMANGIOSARCOME SPLÉNIQUE..... | 122 |
| III. DISCUSSION | 123 |
| 1. RÉSULTATS GÉNÉRAUX | 123 |
| <i>a. Efficacité.....</i> | <i>123</i> |
| <i>b. Toxicité et tolérance.....</i> | <i>124</i> |
| <i>c. Association entre la CM et d'autres agents thérapeutiques.....</i> | <i>125</i> |
| 2. ÉTUDE PARTICULIÈRES DES OSTÉOSARCOMES ET DES HÉMANGIOSARCOMES SPLÉNIQUES | 126 |
| CONCLUSION | 127 |

Table des figures

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 1: Les six hallmarks du cancer tels que présentés en 2000 | 22 |
| Figure 2: Les hallmarks et de potentielles cibles thérapeutiques tels que présentés dans la publication de 2011..... | 23 |
| Figure 3: Différence de rythme d'administration entre chimiothérapies conventionnelle et métronomique | 26 |
| Figure 4: Modes d'actions proposés de la chimiothérapie métronomique | 27 |
| Figure 5: Formule semi développée du cyclophosphamide (Endoxan®, à gauche), du chlorambucil (Chloraminophène®, au milieu) et de la lomustine (Belustine®, à droite) | 29 |
| Figure 6 : Synthèse des caractéristiques, mode d'action et toxicités des 3 principaux agents utilisés en chimiothérapie métronomique chez le chien..... | 30 |
| Figure 7: Schéma du cycle cellulaire | 31 |
| Figure 8 : Illustration du rôle des TAF dans la croissance de la tumeur | 32 |
| Figure 9: Mécanismes de formation des vaisseaux sanguins | 33 |
| Figure 10: Angiogenèse par bourgeonnement | 34 |
| Figure 11: Caractéristiques morphologiques et fonctionnelles des vaisseaux sanguins normaux (a) et tumoraux (b)..... | 38 |
| Figure 12 : Les 3 E de l'immuno-édition..... | 49 |
| Figure 13: Modalités de prolifération des lymphocytes Treg, | 50 |
| Figure 14 : Schéma bilan de l'action de la chimiothérapie métronomique sur les différents acteurs du système immunitaire..... | 56 |
| Figure 15: Illustration du concept de Cellule Souche Tumorale et des conséquences sur l'efficacité des traitements | 57 |
| Figure 16 : Schéma bilan des mécanismes d'action de la chimiothérapie métronomique | 60 |
| Figure 17: Schéma illustrant les deux possibilités d'associations entre la chimiothérapie conventionnelle et la chimiothérapie métronomique..... | 68 |
| Figure 18 : Synthèse des différents mécanismes de résistance à la chimiothérapie métronomique et aux inhibiteurs du VEGF | 84 |
| Figure 19: Diagramme en boîte des PFI des animaux pour lesquels elle est interprétable .. | 113 |
| Figure 20: Diagramme en boîte PFI pour les 11 chiens atteints d'ostéosarcome pour lesquels il est évaluable..... | 121 |
| Figure 21 : Diagramme en boîte des médiane de survie en fonction de la présence (gauche) ou absence (droite) de métastase au moment de la mise en place de la CM..... | 122 |

Table des tableaux

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau 1 : Effets secondaires à la chimiothérapie les plus fréquemment observés lors de la chimiothérapie métronomique..... | 62 |
| Tableau 2 : Résultats concernant l'efficacité et la toxicité de 3 études portant sur des protocoles "chemo-switch" à base de cyclophosphamide pour la prise en charge d'hémangiosarcomes spléniques après splénectomie | 66 |
| Tableau 3: Résultats concernant l'efficacité et la toxicité de 5 études portant sur des protocoles de chimiothérapie associant molécules cytotoxiques et AINS..... | 71 |
| Tableau 4 : Récapitulatif des différents effets secondaires (ES) imputables à la CM | 77 |
| Tableau 5: Résumé des différents types de tumeurs observées au sein de l'effectif | 92 |
| Tableau 6: Traitement anticancéreux mis en place avant la CM et raison de la mise en place de cette dernière..... | 95 |
| Tableau 7: Différents protocoles de chimiothérapie métronomique mis en place et résultats en termes de qualité de vie, de Progression Free Interval (PFI) et de survie. | 104 |
| Tableau 8 : Évolution de l'état général des chiens après mise en place du traitement métronomique (86 chiens au total) | 114 |
| Tableau 9 : Toxicité vésicale, hématopoïétique et digestive pour les 26 chiens en ayant présenté des signes..... | 116 |

Table des abréviations

AAT = Antigène associé aux tumeurs
ADN = Acide désoxyribonucléique
AINS = Anti-inflammatoire Non Stéroïdien
ARN = Acide ribonucléique
CD = Cellule dendritique
CHS = Cystite hémorragique stérile
CM = Chimiothérapie métronomique
CMH = Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CMS = Cellule myéloïde suppressive
COX 2 = Cyclo-oxygénase de type 2
CPE = Cellule Progénitrices Endothéliale
CSC = Cellule Souche Cancéreuse
DAMP = Damage Associated Molecular Pattern
DMT = Dose Maximale Tolérée
FGF = Fibroblast Growth Factor
HIF-1 : Hypoxia Induced Factor 1
HSP = Heat Shock Protein
IFN γ = Interféron γ
IL = Interleukine
ITK = Inhibiteur des Tyrosines kinases
IV = Intra veineuse
LTCD4 = Lymphocyte T CD4+
LTCD8 = Lymphocyte T CD8+
MET = Micro-environnement tumoral
MS = Médiane de Survie
NK = Lymphocyte Natural Killer
PFI = Progression Free Interval
PO = Per Os

SI = Système immunitaire

TAF = Tumor Angiogenesis Factor

TEC = Cellules Endothéliales induites/recrutées par la Tumeur

TGF- β = Transforming Growth Factor β

Treg = Lymphocyte T régulateur

TSP1 = Thrombospondine 1

VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor

INTRODUCTION

Le cancer est une des maladies les plus anciennes que nous ayons identifiées, comme en atteste la présence d'ostéosarcome sur des os de dinosaure. (Ekhtiari et al. 2020) Chez l'Homme, il s'agit d'une des deux premières causes de mortalité et on estime qu'un être humain a entre 25 et 33% de risque d'avoir un cancer au cours de sa vie. Chez le chien, certaines études estiment qu'il s'agit de la première cause de mortalité, et pour certaines races on peut observer jusqu'à 50% de décès dus au cancer. (Fleming, Creevy, et Promislow 2011) La prévalence des cancers n'a eu de cesse d'augmenter au cours des dernières années, par l'augmentation de l'espérance de vie de nos animaux dans un premier temps, mais également par l'amélioration des moyens diagnostiques à disposition du vétérinaire ainsi que d'une plus grande volonté des propriétaires de prendre en charge les maladies de leurs animaux.

Le terme « cancer », provenant du mot latin désignant un crabe, du fait d'une ressemblance entre cet animal et la progression du cancer, est pourtant particulièrement impropre car il désigne un ensemble de maladies diverses et variées. On est atteint non pas DU cancer, mais bel et bien, d'UN cancer. L'oncologie, le domaine médical consistant à diagnostiquer et prendre en charge les cancers, doit s'adapter à chaque cancer et à chaque patient afin de proposer une prise en charge adaptée et efficace. Le vétérinaire oncologue a à sa disposition un arsenal thérapeutique varié allant de l'exérèse chirurgicale à l'immunothérapie en passant par la radiothérapie, ou encore, la chimiothérapie.

La mise en œuvre de ces outils a, dans un premier temps, été la conséquence de ce qu'on pensait savoir des cancers. Ces derniers étaient vus comme des masses hétérogènes de cellules échappant au contrôle de l'organisme afin de proliférer. Cette prolifération pouvait alors s'accompagner de symptômes, de défaillance organique, de syndromes paranéoplasiques et souvent, amener au décès de l'individu. Ces capacités de prolifération et d'échappement étaient supposées être la conséquence de l'accumulation d'anomalies génétiques. Conséquemment à cette vision on appliquait une stratégie thérapeutique simple : tuer un maximum de cellules cancéreuses. C'est ce principe qu'on retrouve dans les protocoles de chimiothérapies dites à doses maximales tolérées, dont l'objectif est d'atteindre autant de cellules tumorales en épargnant les tissus sains. (Mehrling 2015) Le terme chimiothérapie désigne lui aussi un ensemble hétéroclite de protocoles. La médecine vétérinaire a certes des moyens techniques, et surtout financiers, bien plus limités que ce qu'offre l'oncologie humaine, mais il existe aujourd'hui de nombreux protocoles adaptés en fonction des maladies, *e.g.* le protocole L-CHOP pour la prise en charge des lymphomes multicentriques chez le chien. (Rebhun et al. 2011)

Cependant, les connaissances acquises progressivement en oncologie induiront un changement d'approche. Le cancer n'était plus envisagé comme une masse locale pouvant métastaser à distance, mais comme une maladie systémique évoluant au sein d'un environnement en constante évolution sous l'influence de la tumeur elle-même. En

particulier on y observe une grande variété de cellules jouant un rôle dans l'implantation de la tumeur mais également sa survie. On peut par exemple noter la présence de cellules immunitaires (lymphocytes, macrophages, cellules dendritiques) mais également de cellules impliquées dans le phénomène de néovascularisation tumorale (péricytes, cellules endothéliales etc...). En particulier, la compréhension de l'angiogenèse tumorale a amené de nombreuses thérapies anti angiogénique ciblant ce phénomène. (Kerbel 1991) Si on a pu observer une transition d'une thérapie basée uniquement sur la tumeur à des thérapies basées uniquement sur son environnement, les espoirs sont aujourd'hui portés sur des théories dites multiciblées, cherchant à atteindre tant la tumeur que son microenvironnement afin de maximiser l'efficacité. (Laplane et al. 2019)

C'est dans cette optique que s'inscrit la chimiothérapie métronomique qui nous intéresse aujourd'hui. Utilisée seule ou en association, c'est une thérapie encore jeune et peu utilisée en médecine vétérinaire non spécialisée mais prometteuse.

Nous allons dans un premier temps présenter une synthèse des connaissances bibliographiques concernant cette thérapie. Après avoir défini les termes nécessaires, nous nous intéresserons aux différents mécanismes d'actions de la chimiothérapie métronomique sur la tumeur et son microenvironnement. Nous présenterons ensuite l'utilisation pratique de ces thérapies en médecine vétérinaire et analyserons les données à notre disposition. Enfin, dans une dernière partie nous présentons les résultats d'une étude rétrospective menée au Service de cancérologie du CHUVAC (Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire) de VetAgro Sup.

SYNTHÈSE

BIBLIOGRAPHIQUE

Introduction

La chimiothérapie métronomique est un concept datant du début du XXI^{ème} siècle visant à prendre en charge les patients cancéreux par l'administration de faibles doses d'agents de chimiothérapie, mais à intervalles fréquents et réguliers. Son utilisation en médecine humaine progresse, tout comme en médecine vétérinaire, même si elle reste cantonnée aux centres spécialisés.

Les principes de ce mode de traitement repose sur un changement de paradigme. Au lieu de traiter à fortes doses les populations de cellules tumorales, on cherche à moduler son micro-environnement afin de le rendre défavorable à la progression de la maladie. Au-delà des premiers travaux de Hanahan en 2000 (Hanahan, Bergers, et Bergsland 2000), ce sont les progrès en ce qui concerne la compréhension de la mise en place des tumeurs qui ont permis l'invention de ce mode de traitement. En particulier, la compréhension du rôle de l'angiogénèse tumorale a permis de la désigner comme une cible prioritaire par de nombreuses études depuis les années 70. Les observations des effets des agents de chimiothérapies sur ces nouveaux vaisseaux permirent la naissance d'un nouveau concept, celui de la « chimiothérapie anti-angiogénique ». La principale limite de la chimiothérapie classique est l'espacement entre les séances ; en effet, durant ces pauses, on observe une reprise de la néovascularisation. Afin de contrer ce phénomène, certains essayeront d'augmenter la fréquence d'administration, allant jusqu'à des administrations quotidiennes. Conséquemment, les doses administrées sont beaucoup plus faibles et on voit alors émerger la chimiothérapie métronomique dans la forme qu'on lui connaît aujourd'hui. (Kerbel 1991; Kerbel et Kamen 2004)

Cependant, comme nous allons l'évoquer dans cette synthèse bibliographique, les effets de la chimiothérapie métronomique sont variés et ne se limitent pas à la lutte contre l'angiogénèse. Celle-ci agit également contre les cellules souches cancéreuses ou peut encore moduler l'immunité locale de la tumeur afin de permettre une meilleure action du système immunitaire. Si toutes ces actions ne sont pas encore parfaitement comprises aujourd'hui, nous allons tâcher de faire une synthèse des différentes données de la bibliographie. (Simsek, Esin, et Yalcin 2019)

I. Définitions

1. La cellule cancéreuse

Il semble important de définir dans un premier temps le cancer, et en particulier, la cellule cancéreuse. La compréhension de cette dernière a grandement évoluée au cours des dernières années et pour illustrer cette évolution nous nous baserons sur deux études princeps de Hanahan et Weinberg de 2000 et 2011 qui en sont le parfait exemple.

Dans leur publication de 2000, les deux auteurs tentent, par une approche holistique, de caractériser la cellule cancéreuse et ce, malgré la grande diversité de cancer. Cette réflexion aboutit à l'établissement de 6 caractéristiques communes, désignées comme des « hallmarks » par les auteurs (voir figure 1). Les acquisitions successives de ces caractéristiques permettront ensuite à la cellule de se multiplier et d'aboutir à la mise en place d'un cancer.

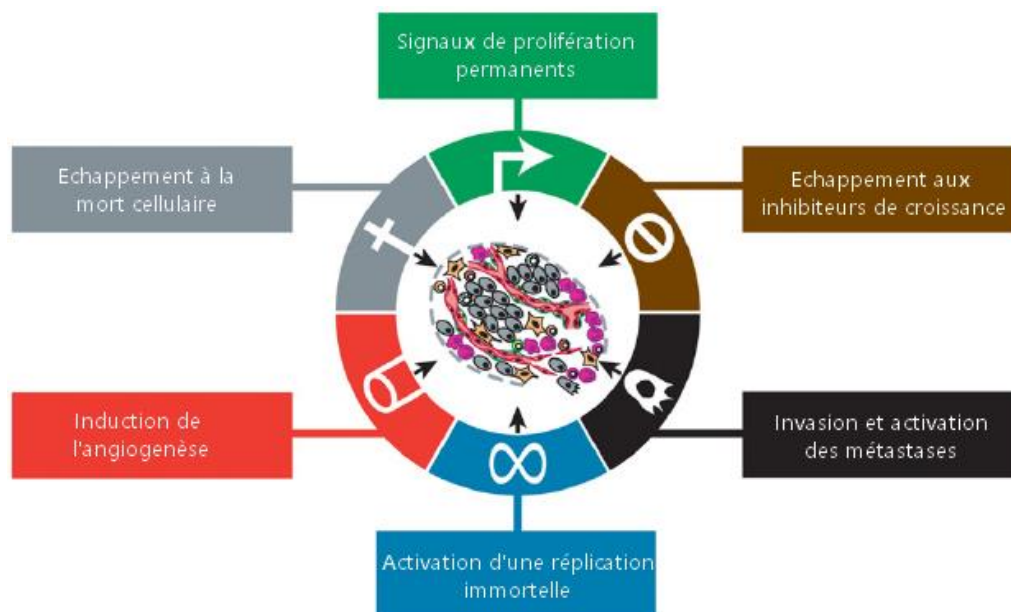


Figure 1: Les six hallmarks du cancer tels que présentés en 2000 (d'après(Hanahan et Weinberg 2000))

Les mécanismes à l'œuvre au sein de ces hallmarks varient d'un cancer à l'autre, mais on peut par exemple citer l'activation de télomérases permettant d'augmenter le processus prolifératif des cellules. De plus, l'acquisition de ces mécanismes semble être la résultante d'une instabilité génétique amenant à l'apparition de multiples anomalies génétiques. En particulier on peut noter l'inactivation de la protéine antitumorale p53, facteur de transcription réparant l'ADN ou amenant à la mort cellulaire en cas de lésions trop importantes, qu'on observe chez la plupart des cancers humains. (Hanahan et Weinberg 2000)

Les découvertes progressives en oncologie ont amené à conceptualiser d'autres hallmarks. En plus de diminuer la réparation de l'ADN, amenant à une forte instabilité, la tumeur dérègle son métabolisme, permettant une prolifération. Les auteurs décrivent également un échappement de la tumeur au système immunitaire associée à un état inflammatoire chronique pro-tumoral instauré par le cancer dans son micro-environnement.

Une étape majeure dans la compréhension de la cellule tumorale a été la prise en compte de ce micro-environnement tumoral (MET). Ainsi l'étude de ce dernier et des cellules spécifiques qu'on y trouve (cellules souches tumorales, endothélium tumoral etc...) a permis de comprendre la mise en place et la prolifération des cellules tumorales. De plus la compréhension accrue de ces phénomènes a permis la définition de nombreuses cibles thérapeutiques passant d'une compréhension holistique du cancer à sa prise en charge la plus multimodale possible (voir figure 2). (Hanahan et Weinberg 2011) C'est dans cette prise en charge multimodale du cancer que s'inscrit la chimiothérapie métronomique.

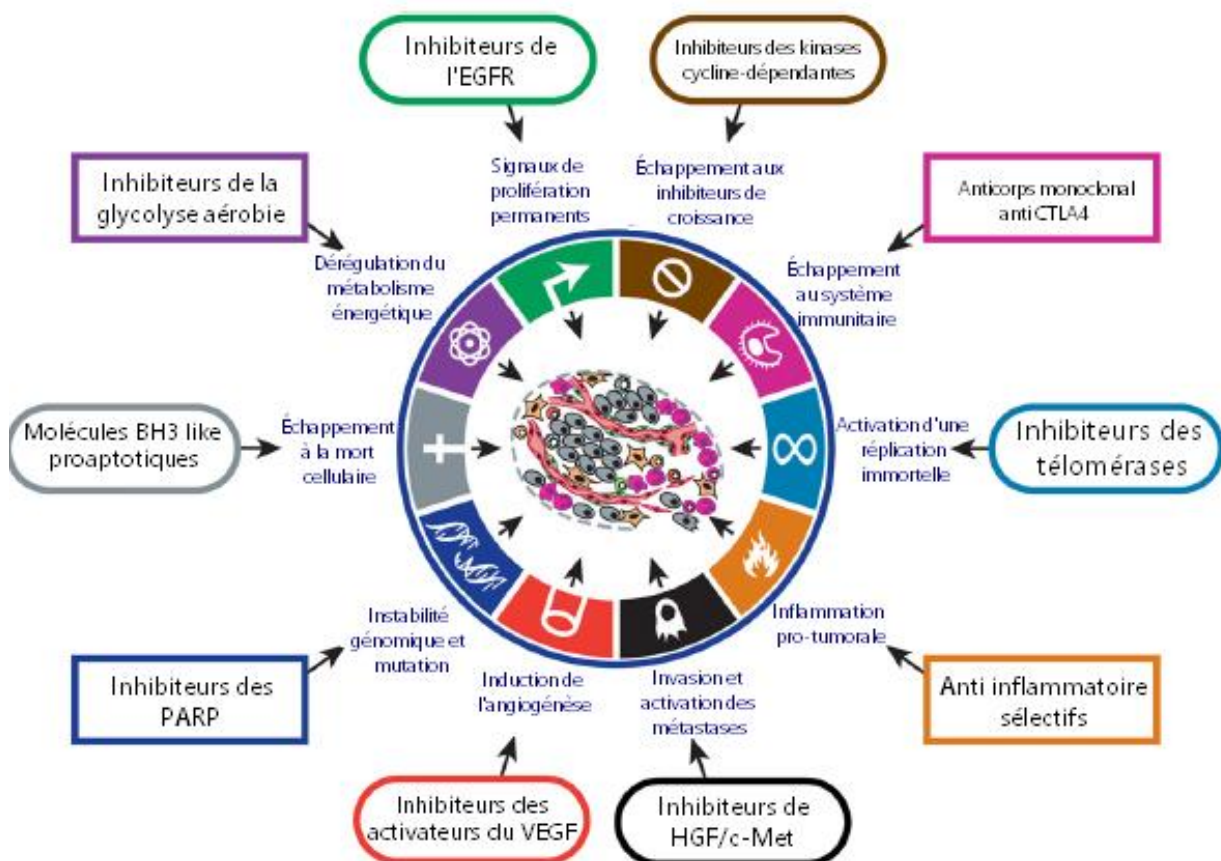


Figure 2: Les hallmarks et de potentielles cibles thérapeutiques tels que présentés dans la publication de 2011 (d'après (Hanahan et Weinberg 2011))

2. La chimiothérapie à Dose Maximale Tolérée

Il s'agit du traitement le plus adapté, le gold standard, depuis maintenant près de 60 ans pour la prise en charge des tumeurs dites « chimiosensibles », comme les tumeurs hématopoïétiques ou les tumeurs à fort potentiels métastatiques. Il consiste en l'administration systémique de fortes doses d'agent de chimiothérapie cytotoxique par voie intra-veineuse, intra-musculaire ou orale. Les protocoles peuvent utiliser une ou plusieurs molécules. Cependant, lors de l'utilisation d'un agent unique, la forte probabilité de présence de cellules *résistantes* au sein des tumeurs lorsqu'elles sont cliniquement décelables peut laisser craindre une apparente réponse clinique avant une nouvelle progression via les clones résistants. (Dobson, Lascelles, et British Small Animal Veterinary Association 2011)

La chimiothérapie *conventionnelle* peut être utilisée à des fins curatives jusqu'à la rémission clinique ou la disparition de la tumeur, ou à des fins palliatives, cherchant dans ce cas à contrôler la tumeur et garantir le meilleur confort de vie au patient. Elle peut être utilisée seule (on la dit alors première), en association à des traitements chirurgicaux ou de radiothérapie (on la dit alors adjuvante). On peut aussi parler de thérapie néo adjuvante lorsque celle-ci est utilisée afin de diminuer la taille de la tumeur pour améliorer sa prise en charge chirurgicale. (Cathnoz Y.L. 2009)

Le principe actuel de la chimiothérapie cytotoxique est celui de la Dose Maximale Tolérée (DMT). On administre des concentrations maximales de la molécule à un intervalle le plus réduit possible. Cette approche se base sur l'observation d'une toxicité dose dépendant sur les cellules tumorales. (Skipper et al. 1970; Jusko 1971) Cependant l'objectif est aussi de minimiser la toxicité sur les cellules *saines* qui seraient atteintes par un tel traitement, en particulier les cellules à division rapide. On observe ainsi des signes de toxicité *non spécifique* affectant la moelle osseuse et les cellules sanguines (neutropénie principalement), les cellules épithéliales du tractus digestif et les phanères. S'ajoute à cela la toxicité *spécifique* de certains agents (urinaire pour le cyclophosphamide par exemple). Ces toxicités sont donc la raison de la notion de tolérance dans la prise en charge par chimiothérapie à forte dose et imposent des pauses pour espacer les différentes administrations. (Mutsaers 2007; MacDonald 2009) On a alors une succession de cycles durant lesquels on observe d'abord une lyse cytotoxique puis une régénération cellulaire des tissus sains mais tumoraux également. Ainsi, l'observance de doses et de fréquences d'administrations efficaces et précises est importante pour ne pas compromettre l'efficacité de la thérapie. (Mutsaers 2007)

Depuis les premières chimiothérapies à l'aide de moutardes azotées en 1942, de nombreuses molécules ont été découvertes et sont aujourd'hui utilisables. Le choix des molécules utilisées dans des protocoles de *polychimiothérapie* se base sur plusieurs critères. On utilise préférentiellement des molécules présentant des mécanismes d'actions et des toxicités différents afin de maximiser la mort tumorale en minimisant la toxicité et la résistance de la tumeur au traitement. Cependant des mécanismes de résistance variés sont

fréquemment observés et aboutissent à des rechutes de la maladie. (Dobson, Lascelles, et British Small Animal Veterinary Association 2011; Vasan, Baselga, et Hyman 2019)

Les cancers hématopoïétiques présentent en général une très bonne réponse clinique à la chimiothérapie. Associé à ces résultats on observe en général une espérance et un confort de vie très bons également. Cependant les tumeurs solides offrent des résultats bien moins positifs, malgré les fortes doses employées. Une des pistes pour explorer cette résistance au traitement est celle du MET non pris en charge par cette chimiothérapie. En effet, dans plusieurs études *in vitro*, on observe des réponses au traitement sur des tissus tumoraux dépourvus de leur micro-environnement propre. Or on sait aujourd'hui que ce microenvironnement joue un rôle essentiel dans la croissance tumorale en agissant sur les facteurs de croissances ainsi que sur le système immunitaire local, limitant ainsi l'efficacité de l'approche thérapeutique classique. Des approches *alternatives* ont alors été mises au point et en particulier la chimiothérapie métronomique qui se base sur la prise en charge de ce micro-environnement. (Mutsaers 2007 ; Dobson, Lascelles, et British Small Animal Veterinary Association 2011 ; Vasan, Baselga, et Hyman 2019)

3. La chimiothérapie métronomique

La chimiothérapie métronomique (CM) repose sur des administrations rapprochées (souvent quotidiennes) de faibles doses, dites métronomiques par voie orale, sans phase de repos/récupération. Les doses quotidiennes sont donc bien inférieures à celles utilisées en chimiothérapie DMT (e.g. 15 mg/m² de cyclophosphamide contre 250 mg/m²) mais l'accumulation peut cependant amener à des concentrations bien supérieures. (Kieran et al. 2005) On parle également de « low dose continuous chemotherapy » ou « antiangiogenic chemotherapy ». En plus des molécules cytotoxiques on peut prescrire d'autres agents thérapeutiques comme des AINS en fonction des différents protocoles existants. Cette voie d'administration permet également un traitement au domicile du patient, sans hospitalisation et à un coût moindre. (Dobson, Lascelles, et British Small Animal Veterinary Association 2011)

Le terme est utilisé pour la première fois en 2000 par Douglas Hanahan et ses collègues dans un article commentant deux chimiothérapies à *faible dose*. On observait alors des effets sur les cellules endothéliales aux alentours de la tumeur à des doses bien inférieures à celles nécessaires pour affecter les cellules de la tumeur en question. Une régression puis une stabilisation de la tumeur était également observées. (Hanahan, Bergers, et Bergsland 2000)

Le mode d'administration différent et la posologie impliquent des modes d'actions différents. En particulier, on retrouve un contrôle de l'angiogenèse et une modulation de l'immunité locale. Ces actions se localisent principalement au niveau du MET. Cependant la compréhension des mécanismes à l'œuvre n'est que partielle encore aujourd'hui et il semble que ce type de prise en charge trouve sa place en complément de la chimiothérapie conventionnelle. (Dobson, Lascelles, et British Small Animal Veterinary Association 2011)

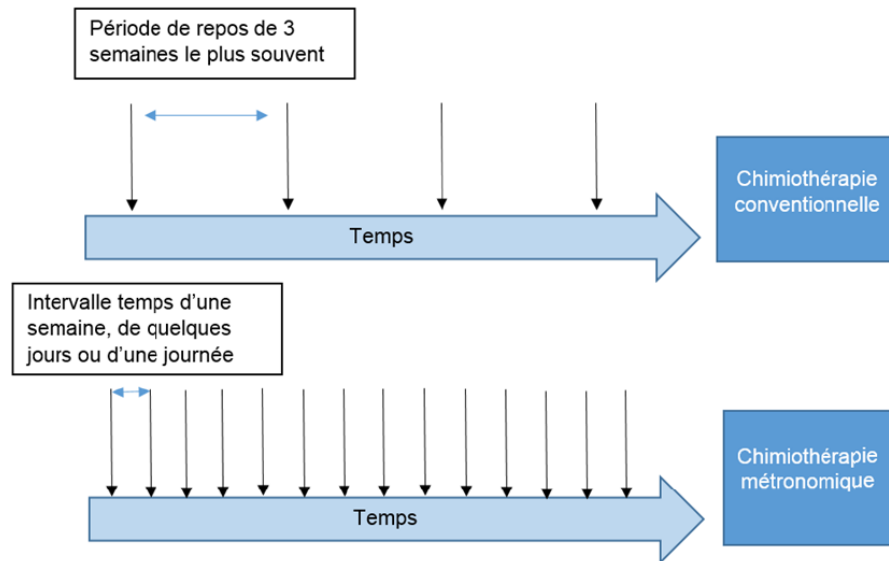


Figure 3: Différence de rythme d'administration entre chimiothérapies conventionnelle et métronomique, d'après (Mutsaers A.J. 2007)

SYNTHÈSE :

La **chimiothérapie conventionnelle** se base sur l'utilisation de médicaments cytotoxiques dont l'administration se fait aux doses les plus fortes possibles en fonction de la tolérance du patient (DMT). L'objectif est d'induire une mort des cellules cancéreuses. La cytolysse affectant également les cellules saines à division rapide de l'organisme, les administrations sont espacées dans le temps, en général de quelques semaines, afin de permettre la régénération cellulaire et limiter la toxicité. Les schémas d'administrations sont souvent bien définis en fonction du type de tumeur pris en charge, bien que certains types semblent moins sensibles. Une des pistes explorées pour lutter contre ces résistances est la prise en charge du MET.

La **chimiothérapie métronomique** se base sur l'utilisation des mêmes agents mais à des doses bien plus faibles et par prises orales rapprochées et régulières. L'objectif est ici de cibler le MET et d'agir par des voies indirectes sur la tumeur.

II. Revue bibliographique des modes d'actions de la chimiothérapie métronomique

Les modes d'actions de la chimiothérapie métronomique ne sont encore que partiellement compris aujourd'hui. Comme pour la chimiothérapie conventionnelle on observe bien sûr un effet cytotoxique sur les cellules MET. Une lutte contre l'angiogenèse et une modulation de l'immunité antitumorale semblent être les deux grands axes de cette thérapie. On observe également une activité contre les cellules souches tumorales, ainsi que des effets moins compris sur l'aspect métastatique des tumeurs. Ces différentes voies thérapeutiques semblent pouvoir induire un état de dormance tumorale (voir *figure 4*) (Simsek, Esin, et Yalcin 2019)

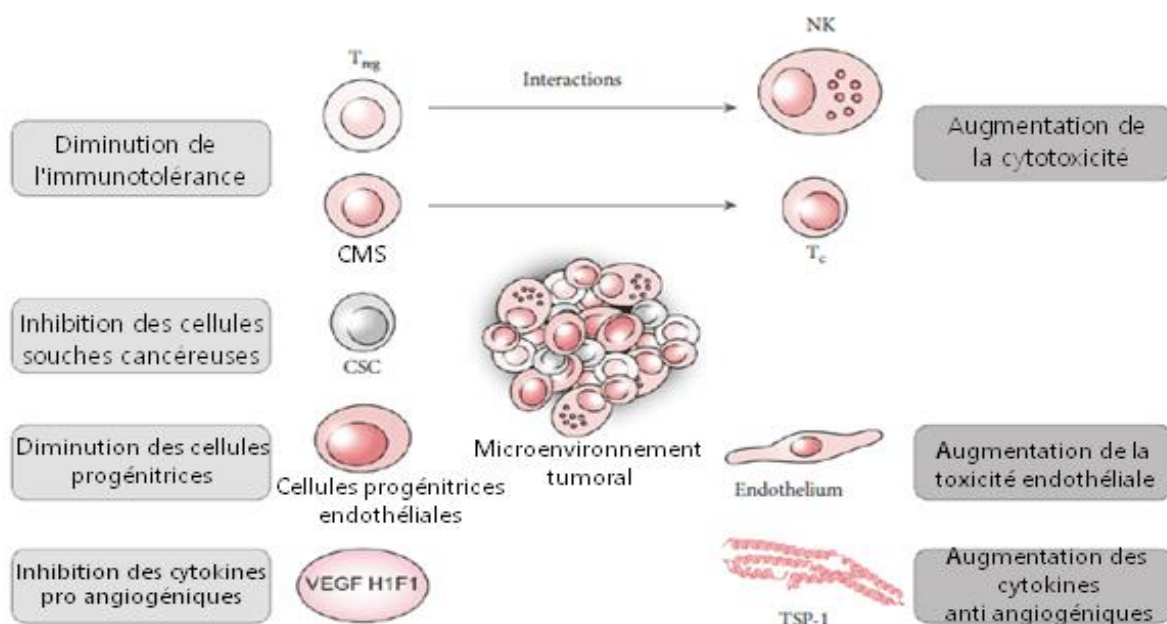


Figure 4: Modes d'actions proposés de la chimiothérapie métronomique, d'après (Simsek et al 2019)
Treg = Lymphocyte T régulateur ; *NK* = Lymphocyte NK ; *CMS* = Cellule Myéloïde Suppressive ; *Tc* = Lymphocyte cytotoxique ; *CSC* = Cellule Souche Cancéreuse ; *VEGF* = Vascular Endothelial Growth Factor ; *TSP-1* = Thrombospondine 1

1. Les agents cytotoxiques utilisés

Comme énoncé précédemment, les agents utilisés en chimiothérapie métronomique sont les mêmes qu'au sein des protocoles DMT mais à dosages plus faibles et par administration orale. Virtuellement toutes les molécules ayant une présentation administrable par voie orale sont donc utilisables, mais en pratique seul un nombre restreint est utilisé en médecine vétérinaire et dans les études sur l'animal. Ces dernières sont le cyclophosphamide, le chlorambucil et la lomustine. Ce chapitre va donc brièvement rappeler leurs modes d'actions ainsi que leur toxicité spécifique.

A. Des moutardes azotées et une nitroso-urée

L'étude des moutardes azotées et de leurs effets sur l'organisme remonte à 1942 par une équipe de la *Yale School of Medicine*, dans le contexte de la seconde guerre mondiale. Au-delà des effets vésicants observés, il est noté une grande activité cytotoxique, en particulier sur les cellules lymphoïdes. Des expérimentations sur les souris et sur l'homme, révélées en 1946, montreront alors une utilisation potentielle de ses molécules dans le traitement des lymphomes. (Gilman 1963)

Par la suite, de nombreux dérivés seront synthétisés avec comme objectif la synthèse de molécules avec une meilleure sélectivité et *de facto* moins d'effets secondaires. C'est dans ce contexte qu'Everett synthétisera le chlorambucil en 1953 et Arnold et Bourseaux synthétiseront, en 1958, le cyclophosphamide. (Israels et al. 1958; Arnold, Bourseaux, et Brock 1958)

L'utilisation de ces molécules dans des protocoles de chimiothérapie remonte à la fin des années 50 chez l'homme. Leur utilisation chez le chien date des années 60, dans des études ne représentant cependant pas un réel protocole de chimiothérapie. (Philips et al. 1961) Leur utilisation au sein de protocole de chimiothérapie vétérinaire est aujourd'hui commune, en chimiothérapie DMT (e.g. protocole (L)-C(H)OP (Rebhun et al. 2011) ou en chimiothérapie métronomique. Cependant l'activité cytotoxique du chlorambucil et sa toxicité sont inférieures à celles du cyclophosphamide ; de ce fait, on utilise généralement le premier en remplacement du second lors de l'apparition d'effets secondaires. (Lanore D et Delprat C. 2002)

La lomustine est quant à elle une nitroso-urée. Cette molécule a été synthétisée et utilisée dans des essais cliniques au début des années 1970 après observation de son efficacité contre des cellules tumorales pulmonaires. (Wassetian et Slavik 1974) Elle est aujourd'hui utilisée en chimiothérapie humaine, par exemple dans la prise en charge de tumeur cérébrale en raison de son passage de la barrière hémato-encéphalique. En médecine vétérinaire son utilisation concerne principalement la prise en charge des mastocytomes et son utilisation en chimiothérapie métronomique reste rare comparativement aux agents évoqués précédemment. (Weller et Le Rhun 2020; Hay et Larson 2019)

B. Mode d'action et toxicité

L'action cytotoxique de ces molécules est due à la présence de groupement chloroéthyl (voir figure 5). Ces derniers confèrent une propriété alkylante qu'on peut diviser en 4 étapes (on prendra ici l'exemple du cyclophosphamide) :

- Cyclisation intramoléculaire d'une des fonctions chloroéthyl de la moutarde azotée aboutissant à la formation d'un cycle aziridinium.

- L'ion aziridinium nouvellement formé est très instable et va donner un ion carbonium.
- L'ion carbonium va réagir avec l'ADN, préférentiellement sur une base guanine, sur l'azote, en position 7 du cycle purine.
- Dans le cas du cyclophosphamide, la présence de deux groupements chloroéthyl amène à la même réaction, se terminant par la formation de ponts intra ou inter brin.

Ces ponts vont alors empêcher la réplication et la transcription de l'ADN de la cellule et ainsi entraîner la mort des cellules en division. Ces agents sont dits cycles dépendants. Les cellules cancéreuses se multipliant plus rapidement et présentant moins de mécanismes de réparations de l'ADN, sont plus atteintes que les cellules saines. (R. K. Singh et al. 2018; Begleiter et al. 1996)

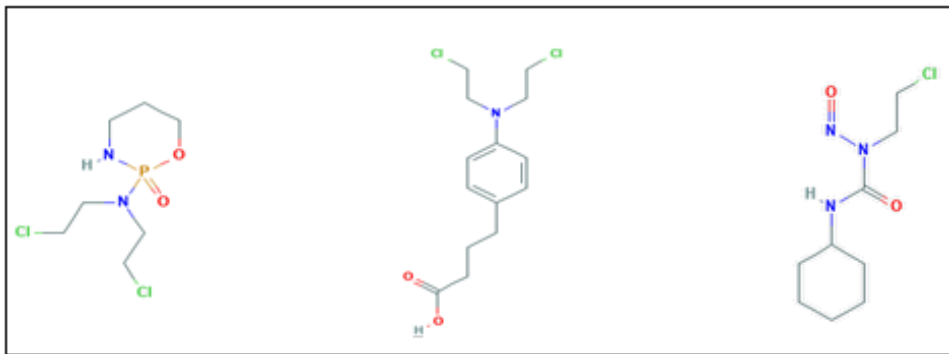


Figure 5: Formule semi développée du cyclophosphamide (Endoxan[®], à gauche), du chlorambucil (Chloraminophène[®], au milieu) et de la lomustine (Belustine[®], à droite), d'après (National Center for Biotechnology Information et al. s. d.)

A noter cependant que ces agents présentent une toxicité, dite non spécifique, du fait de leur action cytotoxique. Pour les moutardes azotées il s'agit de troubles digestifs (*i.e.* vomissements, diarrhées) et de leucopénie, touchant en particulier les polynucléaires neutrophiles. On observe cependant des effets secondaires moins importants avec le chlorambucil par rapport au cyclophosphamide. (Lanore D et Delprat C. 2002). Le cyclophosphamide présente également une toxicité vésicale, par l'action d'un de ses métabolites : l'acroléine. On observe alors des cystites hémorragiques stériles. Afin d'éviter au maximum ces complications, la prise en charge par du cyclophosphamide en chimiothérapie DMT s'accompagne d'administration de diurétiques et dans le cas des chimiothérapies métronomiques d'un suivi régulier de la fonction urinaire et d'une substitution au besoin par du chlorambucil. (Laberke, Zenker, et Hirschberger 2014; Charney et al. 2003)

La lomustine peut quant à elle causer des neutropénies, des anémies ou des thrombocytopénies. On observe également des désordres digestifs. Une toxicité spécifique rénale est également suspectée, ainsi qu'une toxicité hépatique pouvant parfois apparaître plusieurs mois après le traitement. (Heading, Brockley, et Bennett 2011)

Cyclophosphamide (Endoxan®)

- Moutarde azotée : agent alkylant
- PO ou IV
- Prodrogue nécessitant une activation enzymatique par le foie. Élimination rénale sous forme de métabolite dont l'**acroléine**
- Peut induire neutropénie, anémie et thrombopénie et signes digestifs
- Acroléine : cause des cystites hémorragiques stériles --> Nécessité d'un suivi urinaire

Chlorambucil (Chloraminophène®)

- Moutarde azotée : agent alkylant
- Activation hépatique et élimination rénale et fécale
- PO
- Surtout utilisé en remplacement du cyclophosphamide si présence de signes de toxicité. Moins cytotoxique
- Peut induire une neutropénie et des signes digestifs

Lomustine (Belustine®)

- Nitroso-urée : agent alkylant
- PO
- Activation hépatique et élimination par voie rénale
- Peut induire anémie, neutropénie et thrombopénie + signes digestifs
- Toxicité rénale aigüe et hépatique retard

Agents alkylants : mécanismes

- Création de pont inter ou intra brin au sein de l'ADN par réaction entre les groupements chloréthyl et les bases azotées
- Empêche la réplication et la transcription --> Mort cellulaire
- Agent cycles dépendants (vide infra)

Figure 6 : Synthèse des caractéristiques, mode d'action et toxicités des 3 principaux agents utilisés en chimiothérapie métronomique chez le chien, d'après (Dobson, Lascelles, et British Small Animal Veterinary Association 2011)

2. Action cytotoxique sur les cellules cancéreuses

La cytotoxicité des agents anticancéreux s'observe dans le cadre de la chimiothérapie métronomique. Cependant, en comparaison des protocoles DMT, ce mécanisme est minoritaire dans l'approche thérapeutique.

Les molécules dites « cycle dépendantes » nécessitent que la cellule soit en division active pour être efficace. D'autres sont dites « phase dépendante » et nécessitent que la cellule soit en une phase précise de son cycle cellulaire pour agir.

Dans le cadre de la chimiothérapie conventionnelle, il peut être nécessaire d'effectuer un *recrutement* afin de synchroniser les cellules dans une phase particulière pour maximiser l'efficacité du traitement. Pour cela on peut utiliser certains agents comme la vincristine ou la doxorubicine. La réalisation d'une chirurgie peut aussi être à l'origine d'un *recrutement* en stimulant la prolifération cellulaire. Par la suite d'autres agents peuvent être utilisés afin de *synchroniser* les cellules dans des phases précises avant d'utiliser les agents phase-dépendants. (Dobson, Lascelles, et British Small Animal Veterinary Association 2011; Lanore D. et Delprat C. 2002)

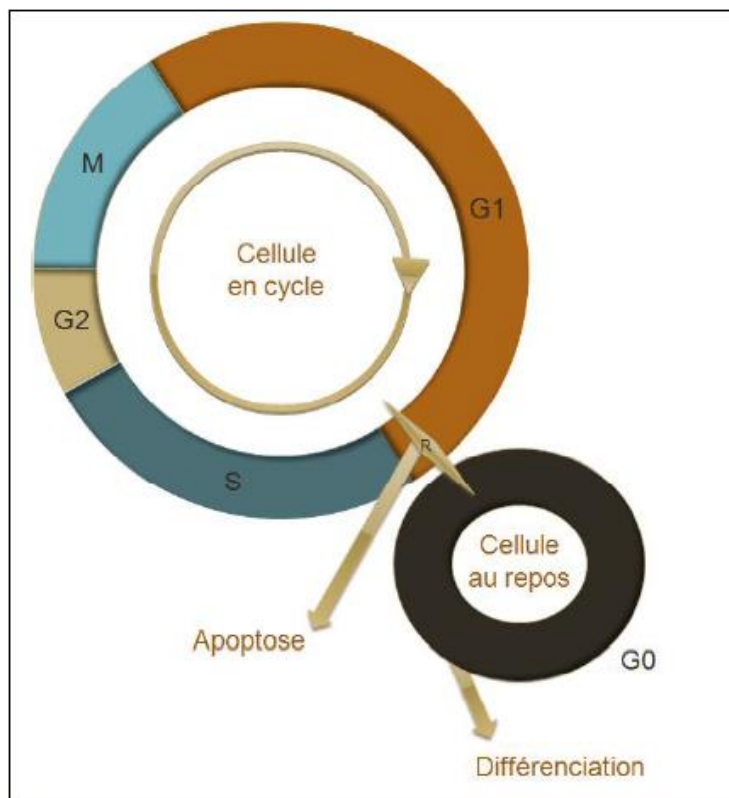


Figure 7: Schéma du cycle cellulaire, d'après (Cathnoz Y.L. 2009)

En chimiothérapie métronomique on ne retrouve pas l'utilisation d'agents recruteurs ou de synchronisation. En revanche l'administration beaucoup plus régulière augmente les chances d'atteindre des cellules en division, permettant une action cytotoxique lors de ces protocoles. (Mutsaers A.J. 2009)

3. Action contre l'angiogenèse tumorale

Nous allons maintenant nous intéresser à l'angiogenèse tumorale, son importance dans le développement de la tumeur et les actions de la chimiothérapie métronomique sur ce phénomène. Ces dernières sont nombreuses et variées, allant de la lutte contre les cellules endothéliales tumorales, la stimulation de facteurs anti-angiogéniques, l'inhibition de facteurs pro-angiogéniques etc... (Simsek, Esin, et Yalcin 2019)

A. Les mécanismes de l'angiogenèse tumorale

a. Mise en évidence de la néo angiogenèse tumorale

En 1941, lors d'essais de transplantations de tumeurs sur des lapins, Greene observe que celle-ci ne croissent pas lorsqu'elles sont implantées au niveau de la chambre antérieure de l'œil (une zone avasculaire) alors que la croissance est normale lors d'implantation sur du tissu musculaire. (Greene 1941)

En 1945, Algire postule que l'angiogenèse est un des facteurs clé de la croissance tumorale. Des expériences de Folkman sur des rats auxquels on injecte des cellules tumorales (Walker 256) avant de mesurer l'angiogenèse et de rechercher des facteurs de croissance vasculaire permettent d'isoler un TAF (Tumor angiogenesis Factor) ou FAT en français, responsable de la néovascularisation de la tumeur et du passage de la phase de diffusion à la phase de perfusion (voir figure 8). Il définit donc ce mécanisme comme une cible thérapeutique prometteuse. (Folkman et al. 1971; Algire et Chalkey 1954)

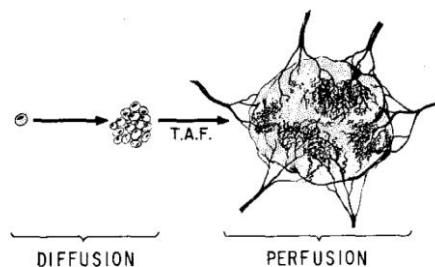


Figure 8 : Illustration du rôle des TAF dans la croissance de la tumeur (d'après Folkman et al. 1971)

Plus tard, Gimbrone observera plus précisément ce phénomène en implantant des tumeurs au niveau de l'iris de lapin. Il note une croissance exponentielle des tumeurs vascularisées en comparaison des tumeurs avasculaires qui restent d'une taille inférieure à 1 mm et l'augmentation de taille coïncide avec la vascularisation. L'auteur conclue donc à un rôle prépondérant de la néovascularisation dans le développement des tumeurs solides et la définit lui aussi comme une cible thérapeutique de choix. (Gimbrone et al. 1972)

On sait aujourd'hui que les tissus tumoraux ont des besoins métaboliques (nutriments, oxygène etc...) supérieurs à ceux des tissus sains. Les cellules de mammifères

nécessitent en effet d'être à moins de 100 à 180µm d'un vaisseau perfusé afin de se développer correctement. Pour les tumeurs de plus de 1 mm, l'approvisionnement des cellules ne peut se faire sans la mise en place d'un réseau sanguin de distribution efficace. La compréhension des différents mécanismes d'angiogenèse tumorale est donc essentielle pour efficacement les contrer. (Folkman 2007)

b. Les mécanismes de la néovascularisation tumorale

La mise en place de nouveaux vaisseaux au sein de l'organisme, comme au sein des tumeurs peut se faire selon différentes modalités (voir figure 9). Le mécanisme le plus observé au sein des tumeurs est celui du bourgeonnement.

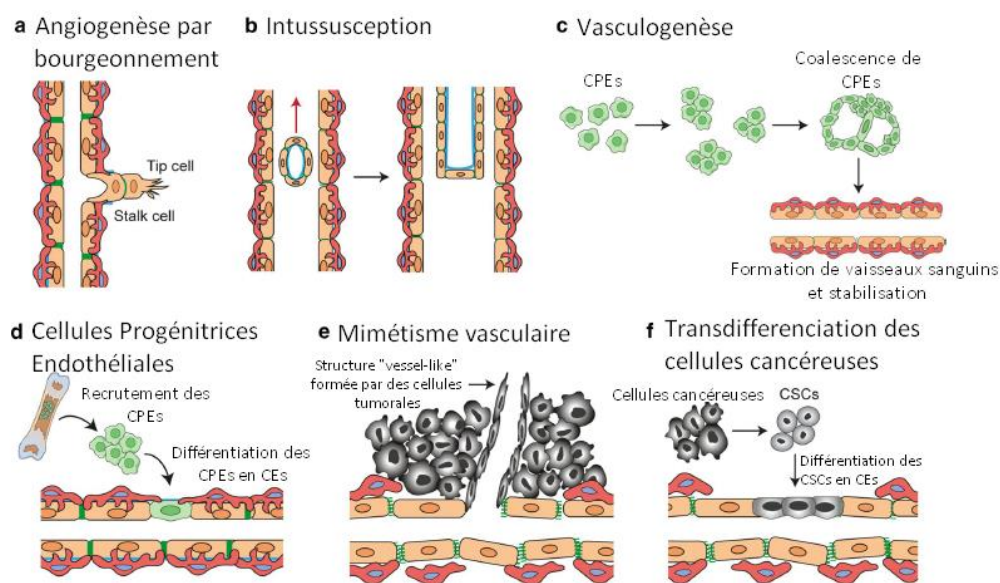


Figure 9: Mécanismes de formation des vaisseaux sanguins : CPE = Cellules Progénitrices Endothéliales ; CE = Cellules endothéliales; CSC = Cellule Souche Cancéreuse, d'après (Lugano, Ramachandran, et Dimberg 2020)

i. L'angiogenèse par bourgeonnement

Lorsque la tumeur a atteint une taille *limite*, son système vasculaire va commencer à croître. Cette croissance commence lors de la mise en place d'un gradient angiogénique : des facteurs pro angiogéniques (e.g. VEGF (=Vascular Endothelial Growth Factor) à la suite de l'hypoxie) sont exprimés pendant que les facteurs anti angiogéniques sont quant à eux de moins en moins présents. On observe un « switch » angiogénique, i.e. un changement de l'équilibre à l'origine d'une inversion du gradient. (1 sur la figure 10).

On observe ensuite une distension des vaisseaux préexistants exposés à ce gradient. Sous l'action de l'angiopoïétine 2 exprimée par les VEGF au sein des péricytes, ces derniers se détachent des vaisseaux. Dans le même temps, des métalloprotéases vont dégrader la

lame basale. On retrouve alors un « vaisseau mère » exposé qui est maintenant apte à bourgeonner (2 sur la figure 10).

Encore une fois sous l'influence du gradient angiogénique, et particulièrement celle du VEGF, un bourgeon va se former sous la forme d'une *cellule de pointe* (« tip cell »). De plus on observe l'expression d'une protéine Delta-like Ligand 4 (DLL4) qui va permettre la mise en place de la voie de signalisation DLL4/NOTCH (3 sur la figure 10).

La voie DLL4/NOTCH va inhiber les récepteurs au VEGF des cellules adjacentes. Or ce récepteur est essentiel pour la différenciation en cellule de pointe. En conséquence, chaque bourgeon ne contient qu'une seule cellule de pointe suivie par des cellules de tiges (« stalk cell »). Ce phénomène est essentiel car lorsqu'on supprime la voie de signalisation on observe une angiogenèse anarchique dite *improductive*. (Noguera-Troise et al. 2006) La croissance vasculaire va alors se faire sous la guidance de la cellule de pointe dirigée par le gradient angiogénique. On observe alors deux étapes, d'abord une croissance en longueur, puis en épaisseur par formation de la lumière vasculaire (4 sur la figure 10).

Des bourgeons proches peuvent alors présenter un phénomène d'anastomose, sous l'action de macrophages. (Fantin et al. 2010) On se retrouve alors avec une nouvelle boucle vasculaire qui sera apte à perfuser de nouvelles zones de la tumeur. La maturation de ces nouveaux vaisseaux va alors voir se remettre en place la lame basale ainsi que les péricytes. (5 sur la figure 10). (Lugano, Ramachandran, et Dimberg 2020; Rack J. 2013; Carmeliet et Jain 2011)

Bien que ce phénomène soit le plus présent au sein des tissus tumoraux, d'autres acteurs et modes de néovascularisation existent. Nous allons nous y intéresser à présent.

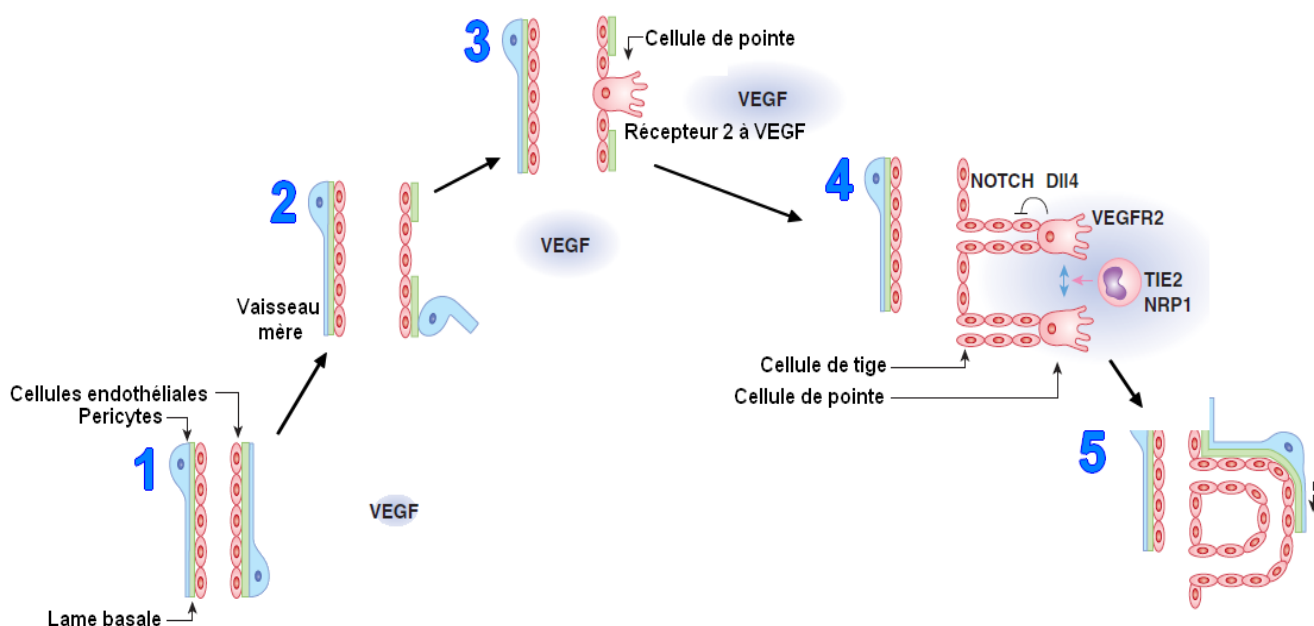


Figure 10: Angiogenèse par bourgeonnement. VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor ;
 DLL4 = Delta like ligand 4 (d'après (Rack J. 2013))

ii. Rôle des Cellules Progénitrices Endothéliales

L'angiogenèse par bourgeonnement (*vide supra*) a longtemps été considérée comme la seule source de nouveaux vaisseaux au sein des animaux adultes. Elle était opposée au phénomène de vasculogénèse qui se déroule lors de la période embryonnaire (c sur la figure 9). Au cours de ce phénomène, des Cellules Progénitrices Endothéliales (CPEs) issues de la moelle osseuse se regroupent en îlots. Ces CPEs se différencient alors en vaisseaux et en tissus hématopoïétiques. Cependant, en 1997, Asahara met en évidence la participation de ces CPEs au sein du tissu tumoral. (Asahara et al. 1997)

Les CPEs sont des cellules principalement unipotentes, par opposition aux cellules souches pluripotentes. Elles sont capables de se multiplier et de proliférer afin de mettre en place de nouvelles structures vasculaires. On considère que la majorité des CPEs agissant au niveau de la vascularisation tumorale sont originaires de la moelle osseuse. En effet, en l'absence de ces dernières, on observe une diminution de la croissance tumorale ainsi qu'une diminution de la vascularisation. Elles joueraient donc, entre autres, un rôle de précurseurs du phénomène d'angiogenèse. (Nolan et al. 2007) On observe également des CPEs dérivant de la lignée myéloïde ou de cellules endothéliales matures (Chopra et al. 2018)

L'importance des CPEs dans la néovascularisation tumorale est néanmoins un sujet controversé. En fonction des études, on trouve des taux de CPEs au sein de l'endothélium vasculaire oscillant entre 35 et 100%. Certaines études échouant même à en trouver. Les différences entre les différentes études pouvant être en partie expliquées par l'hétérogénéité au sein des études en ce qui concerne les protocoles ou les types de tumeurs étudiées par exemple. (Patenaude, Parker, et Karsan 2010) On peut de plus noter que les taux circulants de CPEs et de CECs (=Cellules Endothéliales Circulantes) sont très augmentés dans le cas de nombreuses tumeurs. Les taux de CECs ont également été corrélés à l'agressivité et à la progression de la tumeur. (Chopra et al. 2018)

Sous l'effet du « switch » angiogénique et des différentes cytokines émises par la tumeur, les CPEs sont recrutées depuis la moelle osseuse et entrent au niveau de la circulation sanguine. Elles se dirigent ensuite au niveau du site tumoral ou leur action est double. Elles peuvent se différencier en cellules endothéliales matures (d sur la figure 9) et/ou sécréter des molécules pro angiogenèse stimulant la néovascularisation. Cependant, la capacité d'une tumeur à recruter ces précurseurs semblent varier en fonction du type tumoral. (An et al. 2018)

Si l'action des CPEs n'est pas complètement comprise, elle n'en reste pas moins importante, et ces précurseurs pourraient donc constituer une cible potentielle de traitement.

iii. Intussusception et mimétisme vasculaire

Des mécanismes moins étudiés participent à la néovascularisation : l'angiogenèse par intussusception et le mimétisme vasculaire (b et e sur la figure 9).

L'intussusception est la néovascularisation consécutive à l'apparition de pilier tissulaire au sein des vaisseaux amenant à leur division en deux. Bien que les mécanismes ne soient pas totalement compris, on observe là aussi une réponse au gradient angiogénique, en particulier au VEGF et à l'érythropoïétine. Il a par exemple été observé une corrélation entre l'intussusception et l'expression de VEGF au sein des mélanomes. (Ribatti et al. 2005). Ce mécanisme est supposé permettre d'augmenter la complexité de la microvasculature tumorale. (Lugano, Ramachandran, et Dimberg 2020)

Le mimétisme vasculaire consiste quant à lui à l'organisation de cellules cancéreuses sous la forme de structure tubulaire dites « vessel-like ». Si ce processus a dans un premier temps été remis en question, il a été depuis observé dans de nombreuses tumeurs agressives. C'est également un marqueur pronostique négatif et on suspecte un rôle de ce mécanisme dans la résistance à la chimiothérapie. Les cellules tumorales capables de s'organiser de la sorte semblent avoir un aspect pluripotent ainsi que la capacité de sécréter des molécules, comme des collagènes, afin de faciliter l'organisation tubulaire. (Lugano, Ramachandran, et Dimberg 2020)

Il a également été observé au sein de certaines tumeurs, comme les glioblastomes, que les cellules souches cancéreuses (*vide infra*) ainsi que certaines cellules dites « stem like » seraient capables de se transdifférencier en cellules endothéliales. Ces cellules seraient alors capables de participer aux phénomènes de néovascularisation, comme le mimétisme vasculaire. (Mei et al. 2017)

c. Les facteurs régulant l'angiogenèse

La mise en place de l'angiogenèse repose sur un « switch angiogénique », correspondant à un déséquilibre en faveur des facteurs pro-angiogéniques. Ces derniers sont produits en plus grande quantité lorsque la cellule présente des signes d'hypoxie. Le manque d'oxygénation va induire la synthèse de ces molécules angiogéniques par exemple par le biais de facteurs de transcription comme le hypoxia-inducible factor 1 (HIF1). (Lee et al. 2009)

i. Principaux facteurs pro angiogéniques

○ **Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)** : Il s'agit d'une famille de 5 protéines A-B-C-D et PlGF. Ces facteurs sont sécrétés par les cellules tumorales et leur stroma. Il s'agit d'un des plus puissants inducteurs de l'angiogenèse (*vide supra*) et il augmente également la perméabilité vasculaire. Lors d'hypoxie, on observe une augmentation de la synthèse de ce facteur.

Lors de l'interaction avec le récepteur VEGF-2, présent sur les cellules endothéliales, il y a induction de la prolifération cellulaire et de la dégradation de la lame basale. On peut noter que la surexpression de VEGF induit un état d'hyper perméabilité vasculaire qui pourrait avoir comme conséquence une mauvaise livraison des molécules de chimiothérapie ainsi qu'un rôle dans la dissémination métastatique.

○ **Fibroblast Growth Factor 2 (FGF2)**: Ce sont des glycoprotéines de la matrice extracellulaire. Après émission de signaux adéquats, elles sont libérées (sous l'action d'héparinases, de protéases ou de molécules se liant aux FGF). Leur liaison aux récepteurs FGFR induit plusieurs réponses cellulaires, dont l'angiogenèse.

L'action est synergique de celle du VEGF. En particulier, elle induit la dégradation de la lame basale et favorise la prolifération des cellules endothéliales. La présence de cette molécule a été associée à des résistances au traitement et elle pourrait être une des causes de résistance aux traitements anti VEGF.

Platelet Derived Growth Factor (PDGF) : Il s'agit d'un ensemble de quatre facteurs (A,B,C et D) sécrétés par de nombreuses cellules (*e.g.* plaquettes activées ou cellules épithéliales). Ils agissent au niveau de deux récepteurs (α et β), mais la voie avec la plus grande activité angiogénique est la voie PGDFB/PGDFR β .

Les PDGF agissent par stimulation autocrine et paracrine des cellules stromales. En particulier, ils semblent capables de stimuler l'expression de VEGF et le recrutement de péricytes.

Angiopoïétine : Facteur de croissances jouant un rôle dans l'angiogenèse et la maturation des nouveaux vaisseaux. Chez l'homme, l'angiopoïétine 1 favorise la stabilité et le maintien des nouveaux vaisseaux alors que l'angiopoïétine 2 induit au contraire une déstabilisation du vaisseau et de la lame basale, favorisant l'angiogenèse. On peut noter que la sécrétion d'angiopoïétine 2 est stimulée par la présence de VEGF.

(Lugano, Ramachandran, et Dimberg 2020; Rack J. 2013)

ii. Principaux facteurs anti angiogéniques

Thrombospondine 1 : Protéine sécrétée par de nombreuses cellules. En particulier, on la retrouve au niveau du MET où elle est sécrétée à la fois par des cellules tumorales et des cellules non tumorales. Elle agit comme un inhibiteur de l'angiogenèse en limitant la prolifération des cellules endothéliales ou en provoquant leur apoptose. (Ramchandani D. et Mittal V. 2020)

Fragment C-terminal de collagène : La partie C-terminal de certains collagènes possède une activité anti angiogénique. En particulier on peut noter l'endostatine (issue du collagène XVIII) qui présente une activité inhibitrice endogène forte de l'angiogenèse. Ces protéines vont alors inhiber la prolifération des cellules endothéliales et leur migration et limiter la

croissance tumorale. Il en est de même la tumstatine issue de la chaîne $\alpha 3$ du collagène IV, qui induit également l'apoptose des cellules endothéliales. (Walia et al. 2015; Rack J. 2013)

Angiostatine : Ce terme désigne un fragment protéolytique du plasminogène avec une activité anti angiogénique. La nature de ce fragment peut varier en fonction des sites clivés par les protéases (qui sont en partie synthétisées par les cellules tumorales). Les fragments possédant une activité inhibitrice vont alors inhiber la prolifération des cellules endothéliales permettant une limitation de la néovascularisation. (Yihai C. et Xue L. 2004)

L'ensemble de ces facteurs agissent donc au sein du MET. Lorsqu'un déséquilibre est présent on observe une prolifération de nouveaux vaisseaux tumoraux. (Rack J. 2013)

d. Caractéristiques des vaisseaux tumoraux

Les vaisseaux au sein des tissus tumoraux diffèrent en de nombreux points des vaisseaux sains. Tout d'abord leur maturation et leur division en artère, artérioles et capillaires n'est pas toujours complète. Conséquemment l'irrigation par ce réseau est parfois anarchique et certaines zones de la tumeur restent alors hypoxiques. On observe également des jonctions intercellulaires permettant une plus grande perméabilité. De plus la pression au sein de l'interstitium cellulaire est plus élevée, ce qui peut entraîner une compression des vaisseaux tumoraux (voir figure 11). Cette compression peut alors limiter la distribution des agents médicamenteux au sein de la tumeur.

De plus on observe des lames basales amincies et des péricytes partiellement détachés, les rendant plus fragiles. L'étanchéité des vaisseaux est également diminuée. La conséquence est un risque accru de fuite voire d'hémorragie au sein de la tumeur. L'innervation est elle aussi déficiente en comparaison des tissus sains ce qui les rend peu sensibles aux signaux de vasodilatation et vasoconstriction.

(Lugano, Ramachandran, et Dimberg 2020; Kerbel 1991)

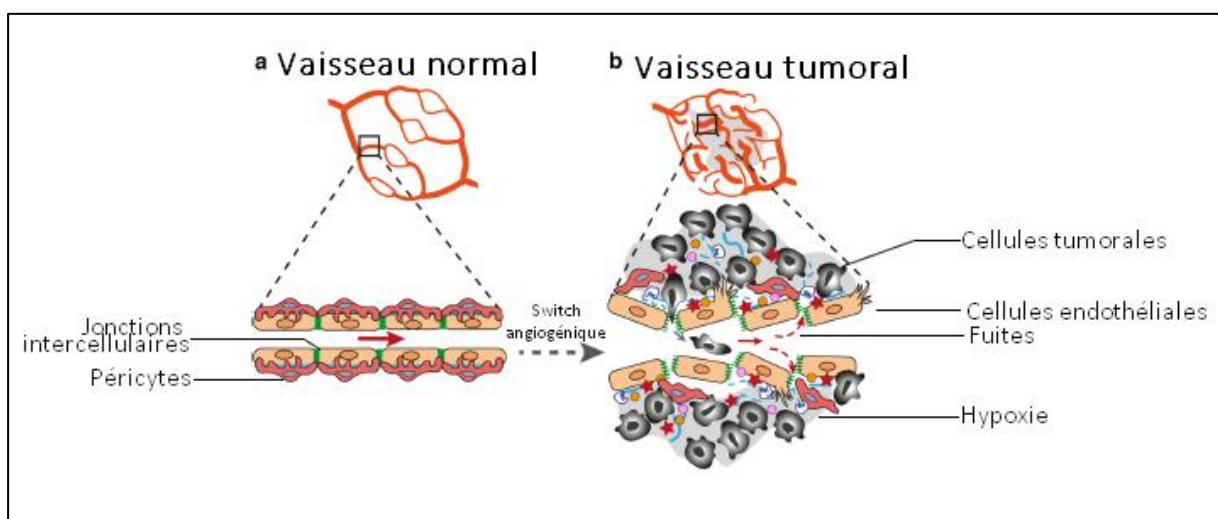


Figure 11: Caractéristiques morphologiques et fonctionnelles des vaisseaux sanguins normaux (a) et tumoraux (b) (d'après [Lugano, Ramachandran et Dimberg 2020](#))

SYNTHÈSE :

L'**angiogenèse** est un phénomène essentiel à la croissance des tissus tumoraux. En effet, comme les tissus sains, les cellules cancéreuses ont besoin d'oxygène, de nutriments et d'éliminer leurs déchets. Celle-ci se fait principalement par **bourgeoisement de nouveaux vaisseaux**, à partir de vaisseaux « mères », qui vont ensuite s'anastomoser et former un réseau irrigant les nouveaux tissus.

Parmi les nombreux acteurs de l'angiogenèse les **Cellules Progénitrices Endothéliales** sont des cellules capables de se multiplier et de se **différencier** en cellules endothéliales. On les retrouve essentiellement lors de la vasculogenèse embryonnaire mais également en plusieurs points de l'angiogenèse tumorale. Bien que leur rôle ne soit pas parfaitement compris, elles semblent être des **inducteurs de ce phénomène** et jouer un rôle dans la mise en place des nouvelles structures vasculaires.

D'autres phénomènes plus minoritaires sont également observés comme le **mimétisme vasculaire ou l'intussusception angiogénique**. Les **cellules souches cancéreuses** peuvent également participer en se transdifférenciant. L'observation de ces mécanismes est souvent liée à une agressivité forte de la tumeur ou à une résistance au traitement anti angiogénique.

L'angiogenèse est un phénomène régulé par des facteurs inducteurs et inhibiteurs. L'agent inducteur prépondérant est le Vascular Endothelial Growth Factor (**VEGF**), alors que la **thrombospondine 1** et les différents fragments protéolytiques comme l'angiostatine représente ses principaux antagonistes. L'angiogenèse se met en place lorsqu'un déséquilibre, un « **switch** » **angiogénique**, se met en place au sein du MET.

Les vaisseaux formés par néoangiogenèse sont fonctionnellement et morphologiquement différents des vaisseaux normaux. En particulier on observe une moins bonne organisation et une plus grande fragilité.

B. Action de la chimiothérapie sur l'angiogénèse

a. La chimiothérapie DMT

Depuis les travaux de Folkman en 1971 qui montrèrent l'importance de l'angiogénèse dans le développement tumoral, de nombreux agents thérapeutiques ont été testés afin d'évaluer leur efficacité contre ce phénomène. Les molécules de chimiothérapies DMT ne font pas exception à la règle. (Folkman et al. 1971)

Les cellules endothéliales tumorales ont dans un premier temps été considérées comme des cibles de choix pour les molécules cytotoxiques car elles étaient réputées avoir un génome plus stable. Cette stabilité était supposée diminuer le risque d'apparition de résistance au traitement. Cependant, des études plus récentes montrent que les cellules endothéliales vasculaires tumorales présentent des anomalies génétiques et des résistances aux molécules, certaines pouvant même être induites par certains agents du MET, comme le VEGF. (Pasquier et al. 2013)

Un autre élément essentiel à prendre en compte consiste en la préservation des tissus sains. Un traitement atteignant les cellules endothéliales tumorales (TEC) n'est intéressant que s'il laisse intact les vaisseaux sains (NEC). Il a été observé que les molécules cytotoxiques ciblent préférentiellement les TEC par rapport aux NEC du fait d'une différence d'activité entre les deux. Le turnover des vaisseaux sains est très lent en comparaison du rythme de division des TEC, qui sont dites « activées ». C'est cette activation qui les rend sensibles aux agents de chimiothérapie. (Kerbel 1991)

Cependant, l'efficacité de la chimiothérapie DMT est très faible sur l'angiogénèse. En effet, les phases *de repos*, qui sont essentielles aux tissus sains pour leur restauration et pour diminuer les effets secondaires, permettent également à la néoangiogénèse de se remettre en place rapidement et ainsi au système vasculaire de la tumeur de croître. Il s'agit là du principal facteur limitant l'action de la chimiothérapie DMT sur l'angiogénèse. (Browder et al. 2000) Certaines études, comme celle de Pasquier et coll., vont jusqu'à montrer que l'administration de fortes doses d'agents cytotoxiques espacées de plusieurs semaines (*e.g.* administration *in vitro* de vinblastine deux fois par mois) augmente la vitesse de prolifération des TEC par rapport aux cultures témoins. (Pasquier et al. 2013)

La chimiothérapie métronomique semble donc être un excellent candidat puisqu'elle ne nécessite pas de pause permettant aux vaisseaux de se régénérer.

b. La chimiothérapie métronomique

i. Inhibition spécifique des cellules endothéliales tumorales

En 1999, Vacca et son équipe exposent des cellules endothéliales vasculaires humaines (HUVEC) à des milieux contenant de faibles concentrations en vinblastine (de 0.1 à 1 pmol/L) pendant 24 à 78h. Ils mesurent ensuite la prolifération, la chimiotaxie, l'adhésion,

la morphogénèse et l'apoptose de ces cellules. Ils exposent également des fibroblastes murins et des cellules lymphoïdes tumorales.

Ils observent alors une inhibition dose dépendante de la prolifération à partir d'une dose de 0.25 pM. L'inhibition est d'autant plus importante que l'exposition à la vinblastine est longue et répétée. Cette inhibition se fait cependant sans apoptose ni nécrose cellulaire. On observe alors, lors du retour dans un milieu sans vinblastine, une reprise rapide de l'angiogénèse tumorale (entre 48 et 72h). Les autres cellules exposées ne présentent quant à elles aucune inhibition aux doses étudiées. L'étude de la migration par chimiotaxie montre également une inhibition dose dépendante. L'article décrit ensuite une expérience de mesure de l'angiogénèse *in vivo* sur des embryons de poulets exposés à des concentrations entre 0.5 à 1 pmol/L. Encore une fois, on observe une inhibition dose dépendante. (Vacca et al. 1999) On constate donc ici une inhibition spécifique des cellules endothéliales par un agent de chimiothérapie administré à de faibles doses. De plus cette action se fait en l'absence de cytotoxicité et n'affecte pas les cellules cancéreuses témoins.

Bocci et al vont quant à eux étudier l'effet d'une exposition quotidienne prolongée (24h vs 144h) à des faibles doses (0.1 à 1000nM) d'agents cytotoxiques. Ils ont testé l'effet de plusieurs agents cytotoxiques (paclitaxel, un taxane PO, doxorubicine, epothilone B (EpoB) et son analogue, le 5-méthylpyridine EpoB et le 4-hydroperoxycyclophosphamide (4-HC)) sur des cellules endothéliales humaines (HMVEC), des fibroblastes et des cellules cancéreuses pulmonaires sensibles ou multi-résistantes. Ils mesurent ensuite la prolifération des cellules en fonction des protocoles mis en place ainsi que l'apoptose de ces dernières.

Dans un premier temps ils observent une réponse dose dépendante faible lors des expositions de 24h aux molécules. En revanche, pour les exposition de 144h ils observent que de faibles concentrations d'EpoB, de 4-HC et de taxanes inhibent préférentiellement les cellules endothéliales à des doses ayant peu ou pas d'effets sur les autres lignées cellulaires. La CI50 (Concentration Inhibitrice Médiane) est bien plus faible pour les cellules endothéliales (CI50 de 25 à 143 pM contre 500pm à 1nM). Les auteurs parlent alors de « fenêtre anti angiogénique » au cours de laquelle de faibles doses quotidiennes d'agents de chimiothérapie administrées quotidiennement inhibent les HMVEC sans affecter les autres lignées étudiées. La doxorubicine et le 5-MP-EpoB était quant à eux efficaces contre les cellules endothéliales ET les cellules cancéreuses, rendant leur utilisation contre les tumeurs potentiellement plus efficace. (Guido Bocci, Nicolaou, et Kerbel 2002) Cette étude montre encore une fois l'hypersensibilité des cellules endothéliales recrutées au sein de la tumeur (TEC) face à de nombreux agents de chimiothérapie à des doses n'affectant pourtant pas les cellules tumorales. On observe également ici l'importance de la durée du traitement, une exposition quotidienne sur un temps plus long amenant une plus grande efficacité.

Dans l'objectif d'identifier l'agent de chimiothérapie métronomique le plus anti angiogénique, Dreys et coll. vont exposer des cellules de tumeurs rénales murines (RENCA) à plusieurs molécules (doxorubicine, idarubicine, 5-fluorouracil, paclitaxel, étoposide). Ils observent alors que toutes les molécules présentent une IC50 significativement plus faible contre les cellules endothéliales et les cellules tumorales. La cause de l'inhibition semble

être un arrêt du cycle cellulaire pour toutes les molécules également. Une expérience *in vivo* sur des tumeurs rénales implantées à des souris puis traitées avec de la doxorubicine à dose métronomique est également réalisée. Elles montre une forte diminution de la densité vasculaire sans effet antitumoral probant. (Dreys et al. 2004)

En 2013, Pasquier et son équipe exposent selon des protocoles de chimiothérapie DMT et de chimiothérapie métronomique des cellules endothéliales issues de la moelle osseuse. Les agents utilisés sont la vinblastine, l'étoposide et le paclitaxel. Ils observent alors que les protocoles DMT accélèrent le potentiel angiogénique des cellules endothéliales et que ces dernières peuvent également présenter des résistances au traitement. Ils montrent à nouveau l'effet inhibiteur des faibles doses de chimiothérapie. Ils observent également une meilleure sensibilité des cellules aux agents cytotoxiques. Enfin, ils montrent une diminution de l'expression des β III tubuline au sein des cellules traitées par voie métronomique. Cette dernière est liée à l'angiogenèse par bourgeonnement et à des phénotypes tumoraux plus agressifs et résistants. (Pasquier et al. 2013)

Ces différentes publications démontrent une action de la chimiothérapie métronomique sur l'angiogenèse par inhibition, plus ou moins spécifique, des cellules endothéliales participant de la néovascularisation tumorale. Cette inhibition ne s'accompagne par forcément d'une destruction des cellules tumorales. Les agents de chimiothérapie exercent donc une activité cytotoxique sur les TEC mais peuvent également resensibiliser ces dernières à d'autres agents au contraire des protocoles DMT qui semblent générer des résistances médicamenteuses.

ii. Inhibition du recrutement des CPEs et diminution de leur viabilité

Comme décrit précédemment, les Cellules Progénitrices Endothéliales sont mobilisées dans de nombreux cancers et semblent jouer un rôle important dans la mise en place et la progression de l'angiogenèse.

Une étude de Bertolini et de son équipe a montré les effets opposés de la chimiothérapie classique par rapport aux protocoles métronomiques sur la mobilisation de ces CPEs. Ils ont tout d'abord greffé des souris immunodéficientes avec des cellules lymphomateuses humaines. Ils ont ensuite traités ces souris à l'aide de cyclophosphamide selon deux protocoles : DMT avec des pauses de trois semaines ou protocole métronomique. On observe alors que la première administration à DMT est suivie d'une très forte augmentation des CPEs circulantes. Cette augmentation est significativement différente des souris témoins non traitées. Au contraire, chez les souris traitées par voie métronomique, les CPEs ne sont pas augmentées et présentent une viabilité diminuée. De plus, la croissance tumorale est bien plus tardive chez les souris traitées par voie métronomique. On peut donc imputer, au moins en partie, l'effet anti angiogénique de la chimiothérapie à une régulation des CPEs circulants, au contraire des protocoles DMT qui induisent un recrutement de ses précurseurs depuis la moelle. Ce recrutement pourrait être une conséquence de la myélosuppression induite par les fortes doses d'agents cytotoxiques. Par effet rebond, des précurseurs, dont les CPEs seraient donc mobilisées. (Bertolini et al. 2003)

iii. Augmentation de l'expression de la thrombospondine 1

En plus des effets sur les cellules impliquées dans l'angiogenèse, la chimiothérapie métronomique inhibe certains facteurs pro-angiogénique et stimule la synthèse de facteurs anti-angiogénique. (Simsek, Esin, et Yalcin 2019)

Nous allons dans un premier temps nous intéresser aux effets sur la thrombospondine 1 (TSP-1), un puissant inhibiteur dans l'angiogenèse (*vide supra*) dont le déficit peut induire une augmentation de la croissance tumorale (Ng et Figg, II 2004)

Dans un article de 2003, Bocci et son équipe décrivent une série d'expérimentations ayant pour but d'établir le lien entre la TSP1 et les effets de la chimiothérapie métronomique. Tout d'abord, ils exposent des cellules vasculaires et micro vasculaires humaines à des doses métronomiques d'agents cytotoxiques (paclitaxel, deux taxanes, de l'époB, cyclophosphamide et du 5-MP-EpoB) pendant 144h à des concentrations proche de l'IC 50. L'ARNm de la TSP-1 est plus que doublé et la TSP-1 est sécrétée en plus grande quantité dans le milieu (jusqu'à 4 fois plus) dans tous les échantillons. Afin d'évaluer le rôle de la TSP-1, un anticorps monoclonal inhibant la liaison de la TSP-1 au récepteur CD36 est ajouté au milieu. On observe alors une augmentation de la prolifération et de la survie des cellules. Des expériences *in vivo* montre que les taux de TSP-1 sont bien augmentés chez les souris traités aux doses métronomiques.

Ils réalisent ensuite une mesure *in vivo* de l'effet de la TSP-1. Des souris sauvages et des souris déficientes en TSP-1 sont traitées avec du cyclophosphamide à dose DMT ou à dose métronomique. L'activité angiogénique est ensuite mesurée après ajout de bFGF. On observe chez les souris sauvages une réponse aux deux traitements et une inhibition de l'angiogenèse alors que pour les souris mutées le traitement métronomique est totalement inefficace. En utilisant le même type de souris, mais cette fois ci greffées avec une tumeur, ils administrent du cyclophosphamide à DMT avant de passer à une administration métronomique au sein de l'eau de boisson ou à une solution saline contrôles. Les souris sauvages montrent alors un effet antitumoral de la chimiothérapie DMT puis du traitement métronomique en comparaison des souris ayant la solution saline qui ne présente que la réponse initiale à la dose forte. En revanche toutes les souris mutées présentent une réponse à l'administration DMT avant de voir un retour de la croissance tumorale. (G. Bocci et al. 2003) On voit donc que la TSP-1 semble essentielle à l'action anti-angiogénique et antitumorale du cyclophosphamide à dose métronomique mais pas à DMT. La TSP-1 serait donc un médiateur des effets apoptotiques et antiprolifération, avec une action impliquant les récepteurs CD 36.

Dans une publication un an plus tard, Hamano et coll. montrent également que la chimiothérapie métronomique est capable d'augmenter la synthèse de TSP-1 mais localise ce phénomène au niveau des cellules du stroma périvasculaire et des cellules cancéreuses qui en sont capables. Il montre par exemple que chez des souris mutées incapable de produire de la TSP-1 mais greffées avec des cellules cancéreuses capables de le faire, la chimiothérapie métronomique stimule la production de TSP-1 au niveau du cancer de

manière suffisante pour observer un effet anti-angiogénique. (Hamano et al. 2004) Dans une autre publication, Damber et al ont réalisé des perfusions sous cutanées continues de cyclophosphamide et de paclitaxel à des souris greffées avec des tumeurs prostatiques (ne produisant plus de TSP-1). On observe alors une réinduction de la production de la TSP-1 au sein des tissus cancéreux en plus de la réduction de la taille de la tumeur. (Damber et al. 2006) On a donc des preuves pour affirmer que l'action du cyclophosphamide passe par l'action de la TSP-1. Il est cependant possible que d'autres molécules présentent des mécanismes différents.

iv. Inhibition de l'expression des facteurs angiogéniques

Comme dit précédemment, l'action pro angiogénique de l'hypoxie passe en partie par des facteurs de transcription qui stimulent la production de certaines protéines comme le VEGF. Un exemple est le hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1), un facteur dont la concentration augmente à la suite du changement de métabolisme au sein des cellules en hypoxie. Il active alors la transcription de certains gènes dont le gène VEGF et induit donc l'angiogenèse. (Ke et Costa 2006) HIF-1 est par ailleurs associé à une mortalité plus élevée et une progression plus rapide de certains cancers chez l'homme et est donc considéré comme une cible thérapeutique. (Semenza 2007)

Dans une publication de 2009 Lee et coll. étudient les effets de l'administration d'anthracyclines (en particulier la doxorubicine et la daunorubicine), des molécules cytotoxiques, sur l'expression et l'action de l'HIF-1 *in vitro* puis *in vivo* sur des tumeurs greffées à des souris. Ils observent alors que l'activité promotrice de la transcription est inhibé *in vitro*. Cette inhibition est la conséquence d'une impossibilité de l'HIF-1 d'interagir avec l'ADN. Les mêmes résultats sont observés sur les tumeurs greffées après administration de dose de 1 mg/kg/j pendant 5 jours. Ils réalisent également ce protocole sur des souris greffées avec des tumeurs prostatiques. On note alors une diminution de l'expression de plusieurs gènes impliqués dans la mise en place de l'angiogenèse et le recrutement de cellules angiogéniques. En particulier, le taux de VEGF diminue ainsi que le recrutement des CPEs. (Lee et al. 2009)

Dans une étude sur des patients humains atteints de cancers du sein métastatiques, Colleoni et coll. ont étudié les effets d'un traitement métronomique à base de cyclophosphamide ou de méthotrexate sur la progression de la maladie et les taux circulants de VEGF. Ils montrent alors que les deux agents ont une efficacité significative contre la progression de la maladie et que les taux de VEGF circulants diminuent de 30% après deux mois chez les patients répondant au traitement. (Colleoni et al. 2006)

Ainsi, la chimiothérapie métronomique semble capable de limiter la production des facteurs pro angiogéniques les plus puissants au sein du MET, permettant de rétablir un équilibre et de contrer le switch angiogénique.

SYNTHÈSE :

La chimiothérapie DMT semble peu efficace pour lutter contre l'angiogenèse. Malgré une action sélective des agents cytotoxiques contre les cellules endothéliales tumorales, les pauses dans les schémas d'administration permettent aux **vaisseaux de se régénérer** plus vite qu'ils ne sont détruits. Elle peut également favoriser la néoangiogenèse en recrutant massivement des CPEs.

La chimiothérapie métronomique présente quant à elle une efficacité anti-angiogénique qui permet de diminuer la croissance tumorale. Cet efficacité résulte :

1. D'une **action préférentielle** contre les cellules endothéliales tumorales **sans pause** inhibant ainsi la régénération vasculaire
2. D'une **sensibilisation** des cellules traitées (*e.g.* HMVEC)
3. D'une **déplétion** des CPEs et une **diminution** de leur survie
4. D'une **augmentation** de la production de facteurs **anti-angiogéniques**, comme la **thrombospondine 1**, jouant un rôle dans l'action du cyclophosphamide
5. D'une **diminution** des molécules **pro-angiogéniques** comme le VEGF, ainsi que de leurs facteurs de transcription

4. Modulation de l'immunité locale

La mise en place d'une tumeur entraîne une réponse du système immunitaire amenant à un contrôle du cancer par un phénomène dit « d'immunosurveillance ». Ce concept a d'abord été remis en question mais les progrès en immuno-oncologie (*e.g.* la découverte des lymphocytes Natural Killer (NK)) ont permis de réhabiliter ce concept sous le nom « d'immunoediting ». Malheureusement cette immunité est souvent mise à défaut par la maladie, amenant à la prolifération des cellules cancéreuses. La chimiothérapie métronomique semble, au contraire de la chimiothérapie DMT, moduler l'immunité locale permettant d'augmenter l'activité antitumorale. (Dunn et al. 2002)

A. Les acteurs de l'immunité antitumorale

Comme décrit dans les parties précédentes, le MET contient, en plus des cellules cancéreuses, des cellules endothéliales, des cellules stromales mais également des cellules

du système immunitaire. Certaines d'entre elles peuvent alors jouer un rôle de contrôle et d'élimination des cellules cancéreuses alors que d'autres vont moduler l'immunité amenant à un état de tolérance. (Lei et al. 2020) Nous allons donc dans un premier temps définir brièvement les différentes cellules et antigènes mis en œuvre au sein du processus d'immunité tumorale.

a. Les cellules antagonistes des tumeurs

○ **Les lymphocytes T cytotoxiques (LTCD8)** : Ces lymphocytes sont capables de détruire les cellules cancéreuses une fois activés. Ils peuvent être activés par la présentation d'antigènes tumoraux par le biais des cellules dendritiques (*vide infra*) et par l'émission de chimiokines par ces dernières. Les LTCD8 activés vont alors migrer jusqu'au milieu et induire l'apoptose des cellules cancéreuses par exocytose et excrétion d'agents comme le ligand de Fas ou l'interféron γ .

○ **Les lymphocytes TCD4** : Leur action est indirecte par l'activation et la promotion de la prolifération des LTCD8. Ils peuvent alors directement agir au niveau des LTCD8 par interaction ou production d'interleukine-2 mais également en stimulant les cellules dendritiques. Ils peuvent également jouer un rôle de cellule présentatrice d'antigène (CPA). Ils favorisent également la transformation des LTCD8 en lymphocytes mémoires.

○ **Les lymphocytes Natural Killer (NK)** : Ils jouent un rôle semblable à celui des LTCD8. Une fois activé par une CPA, ils vont induire l'apoptose des cellules cancéreuses par libération de perforines et de granzymes. De plus ils peuvent induire un état inflammatoire anti tumoral par le biais de cytokines et promouvoir la présentation d'antigènes aux LTCD8.

○ **Les cellules dendritiques (CD)** : Ce sont des CPA. Elles jouent un rôle important dans la présentation des antigènes aux LTCD8 et aux NK. Les CD matures au sein des tissus tumoraux amènent à un recrutement et une activation du système immunitaire.

○ **Les macrophages polarisés M1 (MM1)** : Ce sont des macrophages pro inflammatoires (par opposition aux MM2). Ils vont de ce fait induire un état d'inflammation anti tumoral et promouvoir la mort cellulaire par le biais d'agents cytotoxiques réactifs.

(Lei et al. 2020)

b. Les cellules promotrices des tumeurs

○ **Les lymphocytes T régulateurs (Treg)** : Ces lymphocytes expriment en plus du marqueur CD4, des marqueurs CD25 et Foxp3. Cette spécificité leur confère un rôle régulateur. En condition physiologique ils permettent d'éviter les atteintes auto-immunes, mais au sein de l'environnement tumoral, ils inhibent l'activité des LTCD8, des NK et des CPA.

○ **Les cellules myéloïdes suppressives (CMS)** Les Cellules Myéloïdes Suppressives sont une famille de cellules hétérogènes composée de deux grands sous types : les polymorphonucléaires, morphologiquement et phénotypiquement semblables aux

granulocytes, et les monocytiques, semblables aux monocytes. Elles sont recrutées en réponse aux cytokines inflammatoires produites par la tumeur. Elles inhibent alors les LTCD8 et les NK. Elles jouent également un rôle promoteur dans l'angiogenèse et dans la dissémination métastatique.

(Lei et al. 2020; Wang et al. 2012)

c. Les antigènes associés aux tumeurs (AAT)

Une des étapes clés de la réponse immunitaire, face à un cancer, est le recrutement des cellules par la présentation d'un antigène par le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH). Ainsi, l'identification des premiers antigènes spécifiques aux tumeurs en 1991 a permis une bien meilleure compréhension des mécanismes à l'œuvre au sein du MET. (Van der Bruggen et al. 1991) Ces antigènes peuvent être classés en différentes catégories.

- **Les antigènes mutés** : Ces antigènes sont en général des protéines ayant subi une mutation (*i.e.* modification d'un ou plusieurs acides aminés). Ces mutations sont en général spécifiques d'un patient et peuvent, ou non, en fonction de leur importance déclencher une réponse immunitaire. (Nguyen LT et al, 2013)
- **Les antigènes cancer/testis** : Certaines tumeurs réactivent l'expression de gènes normalement exprimés uniquement au sein des cellules germinales. Or, les testicules sont des organes isolés du reste de l'organisme et dès lors, la présence d'antigène testiculaire induit une réponse immunitaire. On peut prendre l'exemple de l'expression des gènes MAGE au sein des mélanomes. (Whitehurst 2014)
- **Les antigènes surexprimés** : Ces antigènes sont présents dans les tissus sains mais leur expression est en général faible. Au sein des tissus tumoraux en revanche, leur expression devient beaucoup plus importante et cette surreprésentation entraîne une réponse immunitaire. (Curigliano et al. 2020)
- **Les antigènes avec modifications post translationnelles** : Ce sont des protéines dont l'expression est normale mais présentant des aberrations comme des glycosylations anormales. Cette *maturation* anormale permet aux LTCD8 de distinguer les cellules tumorales des cellules saines. (Fu et al. 2016)
- **Les antigènes viraux** : À la différence de ceux cités précédemment, ces antigènes ne sont pas endogènes. Leur expression résulte d'une infection de la cellule par un virus oncogène et induisent une réponse immunitaire. (Nguyen LT et al, 2013)

SYNTHÈSE :

Comme pour d'autres agents pathogènes, les cellules cancéreuses présentent des antigènes, appelés dans ce cas **Antigènes Associés aux Tumeurs (AAT)**. Ces AAT peuvent être endogènes ou exogènes.

Après **reconnaissance** de ces AAT par une cellule présentatrice d'antigènes (CPA), on observe un recrutement de **lymphocytes cytotoxiques (CD8 et NK)**, ainsi que la libération de molécules inflammatoires anti tumorales, amenant à une destruction des cellules tumorales.

On observe également des **cellules promotrices des tumeurs** au sein du MET, en particulier des lymphocytes **T régulateurs** et **des cellules myéloïdes suppressives**. Celles-ci vont inhiber la réponse immunitaire et permettre le développement de la tumeur.

B. Immunité tumorale et immuno-édition : de l'élimination à l'échappement

Nous allons maintenant détailler l'interaction du système immunitaire (SI) avec la tumeur. On note des similitudes avec ce qu'on observe pour d'autres agents pathogènes (*e.g.* bactéries, virus). Au milieu des années 50 apparaît le concept d'immunosurveillance : le système immunitaire *surveille* la tumeur et l'empêche de croître. La compréhension croissante des mécanismes à l'œuvre ont cependant amené le concept d'immuno-édition : l'action du SI engendre dans un premier temps une élimination et un contrôle de la tumeur. Cependant elle sélectionne également des cellules résistantes au SI qui vont échapper à la surveillance. On peut résumer ce concept avec les 3E de l'immuno-édition : élimination, équilibre et échappement. Cet échappement résulte également de modification du MET par la tumeur.

La phase d'élimination, qui correspond à l'immunosurveillance, débute lorsqu'un lymphocyte NK ou un macrophage rencontre une cellule tumorale exprimant suffisamment d'AAT pour être détectée. On observe alors la mort des cellules détectables et sensibles. Les mécanismes à l'œuvre ne sont pas tous compris mais on peut par exemple citer la production d'IFN γ qui va participer à la lyse cellulaire et à l'émission de chimiokines pouvant également lutter contre l'angiogenèse. Les fragments lysés peuvent alors être présentés par des CPA, en particulier les CD, au niveau des nœuds lymphatiques et induire le recrutement de lymphocytes TCD4 et CD8 spécifiques à la tumeur. L'émission de cytokines au sein du MET participe également à ce recrutement (Dunn et al. 2002; Finn 2012)

Sous l'influence des chimiokines, les lymphocytes TCD8 spécifiques de la tumeur migre au sein de l'inflammation et agissent contre les AAT dont ils sont spécifiques par les moyens cités précédemment. Le relais des lymphocytes NK et des macrophages activés par les cellules recrutées aboutit à la destruction des cellules par les lymphocytes cytotoxiques et les anticorps. On peut noter que cette destruction varie en fonction des tumeurs et de l'immunité de l'hôte. La réponse la plus forte étant obtenue pour un individu compétent et un cancer très immunogène. Les LTCD4 vont quant à eux aider à la présentation d'antigène et permettre la création de lymphocytes T mémoires spécifiques. (Lei et al. 2020)

Si la réponse immunitaire est suffisante, on peut observer la disparition de l'ensemble des cellules tumorales et donc de la tumeur. Si il persiste des cellules échappant au SI on observe alors **la phase d'équilibre**. La tumeur est présente, mais non clinique et les lymphocytes contrôlent la croissance du cancer en exerçant cependant une pression de sélection : les cellules peu immunogènes ou résistantes survivent et prennent une proportion de plus en plus importante. C'est l'immuno-édition. L'apparition de résistance est liée à l'instabilité génétique plus forte des cellules tumorales. Cette phase se maintient jusqu'à rupture de l'équilibre (*e.g.* diminution de l'immunité). (Dunn et al. 2002)

Si rupture il y a, on arrive alors à **la phase d'échappement**. La tumeur se met alors à proliférer et à croître et devient cliniquement décelable. En parallèle on observe également des modifications de l'immunité au sein du MET par la tumeur (*vide infra*). (Lei et al. 2020)

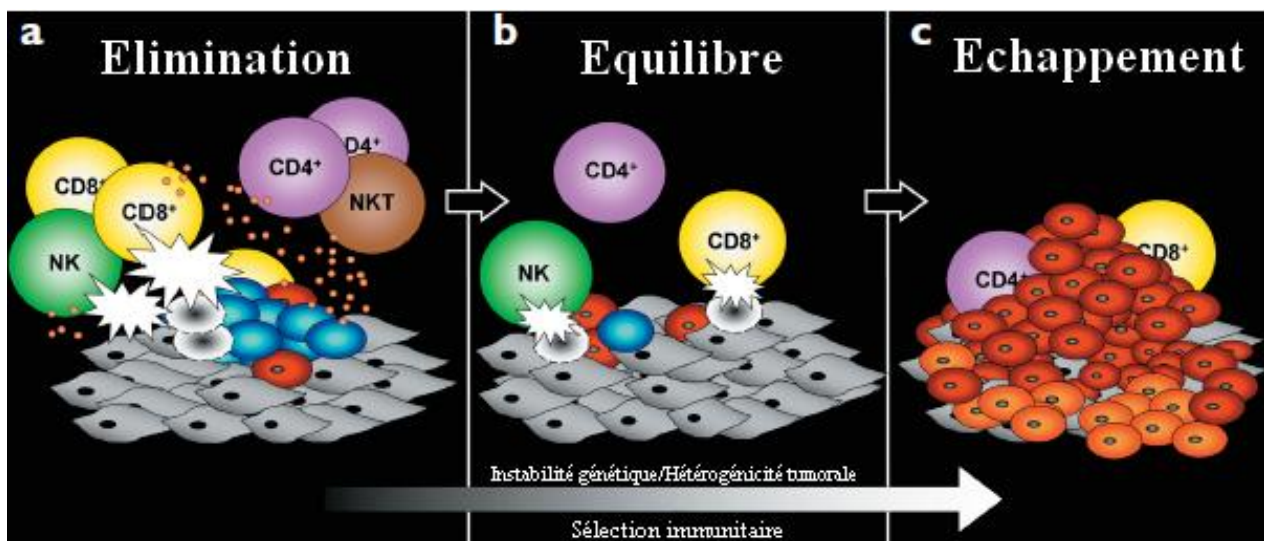


Figure 12 : Les 3 E de l'immuno-édition d'après (Dunn et al. 2002) en bleu : cellules tumorales sensibles à l'action du système immunitaire ; en rouge : variants tumoraux résistants ; en gris : cellules du stroma ; petits ronds orange en a : cytokines ; étoiles blanches en a et b : activité cytotoxique des lymphocytes contre les cellules tumorales)

C. Les causes de l'échappement tumoral : les modifications de l'immunité par la tumeur

a. Recrutement de lymphocytes T régulateurs

Les Treg jouent un rôle important dans l'immunité en la régulant afin d'éviter les atteintes auto-immunes. En revanche cette régulation devient délétère dans le cadre des cancers car elle inhibe la réponse antitumorale en empêchant l'action des LTCD8 et des NK et en diminuant la maturation des CD. Il a de plus été démontré que les cellules cancéreuses recrutent des Treg au sein du MET. Les Treg présents dans le tissu tumoral sont caractérisés par la présence de marqueurs $CD4^+$ $CD25^+$ et $Foxp3^+$. Ils vont alors jouer de nombreux rôles dans la survie de la tumeur et dans son développement. La forte présence de Treg a été également associée à un pronostic plus sombre. (A. Tanaka et Sakaguchi 2019)

Le recrutement de ces régulateurs passe par plusieurs mécanismes (voir figure 13). Dans un premier temps la présence d'antigène est essentielle car elle permet non seulement la prolifération de Treg mais également leur migration jusqu'au site de la tumeur après présentation croisée par les CD. La sécrétion de Transforming Growth Factor β ($TGF-\beta$) par la tumeur participe à cette prolifération. (Coe et al. 2010) La tumeur sécrète également des chimiokines de recrutement. Un troisième mécanisme consiste en la conversion de lymphocytes $CD4^+/Foxp3^-$ en $CD4^+/Foxp3^+$ régulateurs. Cette conversion se fait sous l'influence de diverses cytokines dont le $TGF-\beta$. (Liu et al. 2007)

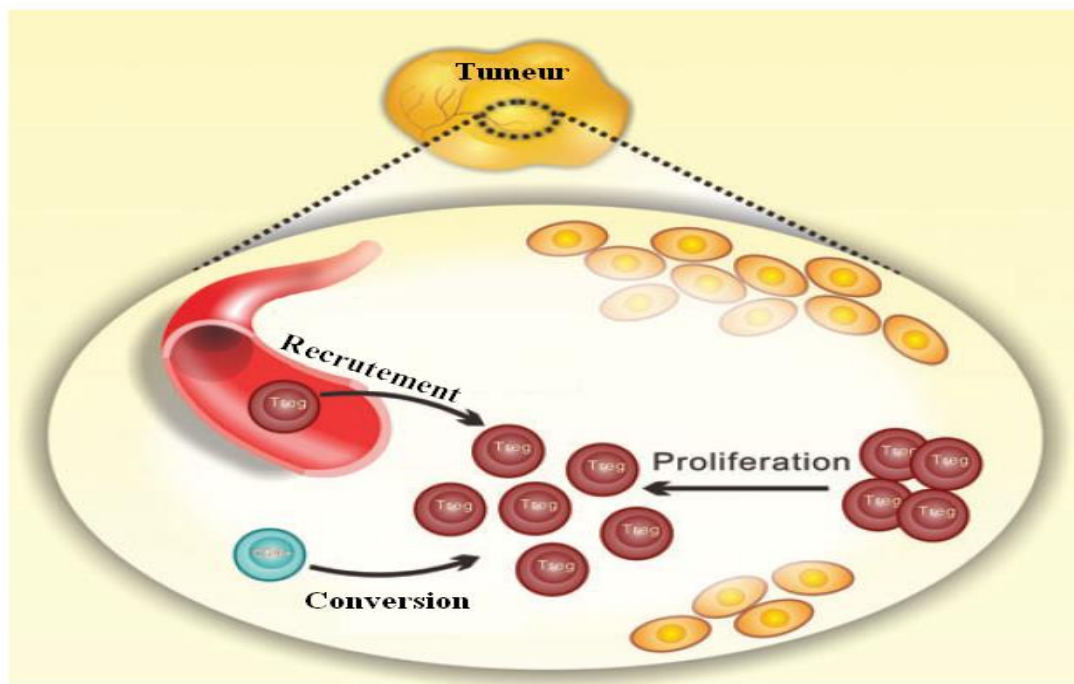


Figure 13: Modalités de prolifération des lymphocytes Treg, d'après (Wang et al. 2012) (1) Sécrétion de cytokines et recrutement depuis les vaisseaux sanguins (2) Conversion de lymphocytes non régulateurs en Treg par influence de $TGF-\beta$ (3) Action proliférative sur les Treg déjà présents dans le MET après stimulation par les cytokines et les CPA

L'action suppressive est médiée par l'émission de cytokines et par contact direct. Les Treg sécrètent de nombreuses molécules, en particulier du TGF- β . Cette cytokine agit sur tous les effecteurs de l'immunité antitumorale. Dans un premier temps elle inhibe la prolifération des lymphocytes T,B et NK ainsi que celle des macrophages et des CD. Elle inhibe également l'action cytotoxiques des lymphocytes NK et la fonction de présentation d'antigène des CD. (Wang et al. 2012) Les Treg sécrètent également de l'interleukine 10 (IL-10), une autre cytokine immunosuppressive. L'inhibition des gènes ou des récepteurs IL-10 amène à une augmentation de la réponse antitumorale par les LTCD8, preuve du rôle de ces molécules dans l'immunosuppression. (Dercamp et al. 2005)

Une preuve supplémentaire de l'action de ces agents est apportée par le résultat de leur inhibition. L'inhibition du marqueur CTLA-4, essentiel à la fonction inhibitrice des Treg, restaurent une forte élimination de la tumeur chez des souris. On peut également noter que la suppression de ce marqueur entraîne des atteintes auto-immunes. (Wing et al. 2008)

Les données citées précédemment relèvent d'études concernant l'homme ou la souris, mais des augmentations du taux de Treg sont aussi objectivées chez le chien. Par exemple, une étude de O'Neil et coll. sur 34 chiens montre que le taux de Treg est plus élevé chez les animaux atteints de cancers. De plus ils observent que les sarcomes semblent provoquer une plus forte hausse que les autres types de tumeurs étudiés (mastocytome, carcinome et lymphome). (O'Neill et al. 2009) On observe également que l'infiltration de certaines tumeurs solides, comme les mélanomes oraux, par cette abondance de Treg assombrit le pronostic chez le chien comme chez l'homme. (Sakai et al. 2018)

Ainsi les cellules tumorales sont à l'origine d'un recrutement massif de Treg au sein du MET. L'activité de ces Treg entraîne l'inhibition des cellules antagonistes des tumeurs et induit la diminution de la surveillance tumorale et de l'espérance de vie. De nombreuses thérapies, dont la chimiothérapie métronomique, ciblent donc ces Treg (*vide infra*).

b. Recrutement de Cellules Myéloïdes Suppressives

Ces cellules (*vide supra*) sont recrutées au sein du MET sous l'influence de l'hypoxie et de cytokines sécrétées par le MET et la tumeur elle-même. On observe deux types de facteurs. Dans un premier temps les facteurs de « trafic » vont recruter et induire la multiplication des CMS. On peut noter par exemple le VEGF qui appartient à cette catégorie. Dans un second temps, d'autres facteurs vont activer les cellules recrutées. (Mantovani 2010)

Activées, les CMS vont alors inhiber les LTCD8 et les NK par sécrétion d'enzyme comme l'arginase 1 ou l'IL 10. Elles induisent de plus un état inflammatoire chronique en régulant à la baisse l'IFN γ et en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires. Par conséquent, l'immunotolérance envers la tumeur est accentuée. On observe également la sécrétion d'enzymes favorisant la dégradation de la matrice extra cellulaires, comme des métalloprotéases, et la perméabilité des vaisseaux sanguins. Elle joue ainsi un rôle d'inducteur de l'angiogénèse et de la dissémination métastatique. Des CMS sont également

observées au niveau des sites métastatiques où elles induisent la mise en place d'un milieu immunotolérant favorisant l'implantation des tumeurs. (Law, Valdes-Mora, et Gallego-Ortega 2020)

SYNTHÈSE :

Si la sélection par le système immunitaire est responsable de l'échappement, elle n'est pas la seule responsable. La tumeur va également **modeler** son micro-environnement afin de le rendre plus **tolérant** permettant la survie et la dissémination de la tumeur.

Cette tolérance est mise en place par recrutement de **Treg et de CMS** par la tumeur. Par conséquent ces agents promoteurs des tumeurs vont **inhiber l'action antitumorale** en agissant contre les LTCD8 et les NK et promouvoir la mise en place d'un milieu inflammatoire chronique. Le recrutement et l'activation de ces cellules sont la conséquence de l'hypoxie et de nombreuses cytokines. Elles sont également impliquées dans l'angiogenèse et la dissémination métastatique.

D. Action de la chimiothérapie métronomique sur l'immunité antitumorale

a. Inhibition sélective des lymphocytes T régulateurs

La chimiothérapie métronomique semble avoir de nombreuses actions bénéfiques sur le système immunitaire. Tout d'abord, elle inhibe spécifiquement les Treg et permet la restauration des capacités des LTCD8 et des NK. (A. Tanaka et Sakaguchi 2019)

Dans une étude sur 9 patients humains atteints de cancers métastasés ne répondant pas à la chimiothérapie, Ghiringhelli et coll. évaluent les effets d'un traitement métronomique à base de cyclophosphamide sur les différentes lignées de lymphocytes. Avant traitement, les taux de Treg étaient significativement plus élevés chez les patients malades en comparaison du groupe témoin. De plus les NK montraient une action moindre et la prolifération des LTCD8 était également inhibée. Après un mois de traitement on observe une diminution très importante et très significative ($P < 0.0001$) du nombre de Treg chez tous les patients traités avec un retour dans les valeurs témoins. Cette diminution est spécifique puisque les autres lignées blanches ne sont pas atteintes, mais elle est également dose dépendante puisque le même protocole à des doses deux fois plus fortes entraîne la diminution de toutes les lignées lymphocytaires sans distinction. En prime, les auteurs mesurent un retour dans les valeurs témoins de l'activité destructrice des lymphocytes NK et de la prolifération des LTCD8, encore une fois après un mois de traitement. On peut

également noter que l'arrêt du traitement pendant deux mois entraîne la réapparition de toutes les anomalies initialement observées. (Ghiringhelli et al. 2007)

On observe des résultats similaires sur des modèles murins dans une publication de Banissi. Des gliomes sont premièrement greffés sur les souris. Les auteurs évaluent ensuite les effets du temozolomide à quatre dosages différents : un mimant une chimiothérapie DMT, un autre mimant une chimiothérapie métronomique, ainsi que deux supplémentaires à très faibles doses. On observe dans un premier temps que les dosages les plus forts entraînent une augmentation du taux de Treg chez les animaux sains. En revanche, les deux dosages les plus faibles entraînent une diminution significative du rapport Treg/CD4⁺ au cours du traitement. On observe également une diminution consécutive de la fonction inhibitrice des Treg restants, comme observé chez l'homme (*vide supra*). (Banissi et al. 2009)

Si les résultats précédemment cités concernent l'homme ou la souris, on observe une tendance similaire chez le chien. Dans un essai clinique sur 10 chiens atteints de sarcome des tissus mous Burton a montré que des traitements métronomiques par du cyclophosphamide à 12.5 mg/m²/j entraînent une diminution du nombre total de Treg, alors qu'avec un dosage à 15 mg/m²/j on observait également une diminution du pourcentage de Treg en plus d'une diminution de la valeur absolue. Ici aussi, la diminution ne concernait que la lignée des Treg (Burton et al. 2011) Des résultats équivalents sont décrits dans une autre étude clinique utilisant cette fois du tocéranib, un inhibiteur des tyrosines kinases parfois utilisé avec la chimiothérapie métronomique, seul ou en association avec du cyclophosphamide aux doses métronomiques. (Mitchell, Thamm, et Biller 2012)

CONCLUSION

Au contraire de la chimiothérapie classique qui entraîne une leucopénie globale, voire une augmentation du taux de Treg, la chimiothérapie métronomique semble cibler spécifiquement les lymphocytes T régulateurs. Par cette action, elle rétablit l'activité des LTCD8 et des NK et diminue l'immunotolérance entraînant une augmentation de l'activité antitumorale.

b. Action suppressive sur les Cellules Myéloïdes Suppressives

Comme décrit précédemment, les CMS sont recrutées au sein du tissu tumoral ainsi que du MET. Elles le sont également au sein des foyers de métastases. On en retrouve donc dans le sang, les nœuds lymphatiques ou encore au sein de la moelle osseuse. Plusieurs agents de chimiothérapies, lorsqu'utilisés à des doses métronomiques ont montré une activité contre les CMS et le retour d'une activité lymphocytaire antitumorale. (Simsek, Esin, et Yalcin 2019; Hao et al. 2014)

Par exemple, dans une étude clinique sur des souris greffées avec des cellules tumorales de thymomes, Vincent et coll. étudient les effets de plusieurs agents cytotoxiques sur la population de CMS. Ils observent alors que le 5 fluorouracil (5FU) à faibles doses entraîne une déplétion importante de la population de CMS. Cette déplétion est la conséquence dans un premier temps d'une action cytotoxique de la molécule, mais surtout

d'une induction de l'apoptose des CMS. Parallèlement à la disparition des CMS, ils observent une récupération de la fonction cytotoxique des LTCD8 ainsi qu'une augmentation de la production d'IFN γ . Conséquemment ils notent un retour de l'activité antitumorale. (Vincent et al. 2010) Des résultats similaires sont observés avec le paclitaxel, la gemcitabine et le docetaxel à doses métronomiques. (Harada M., Bocci, et Francia 2014)

c. Recrutement de cellules dendritiques et stimulation de la capacité de présentation des antigènes

Si des CD sont présentes au sein du tissu tumoral, celles-ci restent immatures. La chimiothérapie métronomique semble cependant capable de recruter ces cellules mais également de rétablir, voire de stimuler, l'action de ces CPA face à la tumeur.

Plusieurs publications décrivent une augmentation des précurseurs de CD au sein de la moelle osseuse de souris entre 3 et 12 jours après un traitement par du cyclophosphamide. Des prélèvements de moelle osseuse issus de souris traitées avec du cyclophosphamide sont cultivés dans un milieu spécifique. On observe alors la capacité de ces précurseurs à se différencier en CD matures. On observe alors une génération significativement supérieure de CD chez les souris ayant reçu du cyclophosphamide à doses métronomiques. (Salem, El-Naggar, et Cole 2010; Sistigu et al. 2011)

L'utilisation d'agents de chimiothérapies à très faibles doses augmente également la fonction de présentation d'antigène des CD. Dans un article de 2009 de Shurin et coll., des doses très faibles, *i.e* 10 à 15 fois inférieures aux doses cytotoxiques, sont appliquées sur des CD. Dans un premier temps, ils observent que plusieurs molécules (vinblastine, vincristine, méthotrexate, paclitaxel, mitomycine C et doxorubicine) augmentent fortement l'activation des LTCD8 par les CD. Cette activation semble la conséquence de deux mécanismes principaux : la surexpression des composants de la machinerie cellulaire de présentation des antigènes d'une part mais également une maturation accrue des CD par la sécrétion de molécules costimulatoires (*e.g.* CD80 ou CD86). Un troisième mécanisme est également observé : la sécrétion d'interleukine 12. En effet, les résultats précédemment décrits ne sont pas observés chez les CD IL12^{-/-} pour le paclitaxel, le méthotrexate, la doxorubicine et la vinblastine. Ces trois mécanismes semblent donc agir concomitamment permettant une amélioration de la fonction des CD. (Shurin et al. 2009; Kaneno et al. 2011)

Dans une autre publication, on observe la maturation et une amélioration de la mobilité *in situ* des CD après administration de vinblastine à des doses faibles chez des souris. L'administration de l'agent cytotoxique au sein de tumeurs greffées sur les souris entraîne une maturation des CD et une plus forte réponse immunitaire (*i.e.* une plus forte concentration d'anticorps spécifiques aux antigènes tumoraux étudiés) que chez les animaux non traités ou traités par du cisplatine (une molécule sans effet sur les CD). La croissance tumorale est inhibée parallèlement à cette réponse immunitaire, conséquence observée dans une proportion bien moindre chez les souris immunodéprimées. (H. Tanaka et al. 2009)

CONCLUSION

Ainsi un certains nombres de molécules de chimiothérapie semble stimuler l'action antitumorale des CD en favorisant leur maturation et leur machinerie cellulaire de CPA.

d. Augmentation de la réponse immunitaire par l'augmentation de l'antigénicité de la tumeur

La chimiothérapie métronomique peut également stimuler la réponse antitumorale induite par une immunothérapie. Dans une étude de Chen et coll., un vaccin à ADN et/ou du paclitaxel à forte ou faible dose sont administrés à des souris greffées avec des tumeurs sous cutanées. Ils observent alors que les effets bénéfiques du vaccin (*i.e.* survie plus longue et charge tumorale inférieure) sont augmentés avec l'administration de faibles doses de paclitaxel. Ces éléments ne sont pas observés avec la chimiothérapie seule. Ils observent également une inhibition de l'angiogénèse et des Tregs, comme décrit dans les chapitres précédents. (C.-A. Chen et al. 2010) Le cyclophosphamide à faible doses a également de nombreuses influences sur le réponse immunitaire (dont certaines sont déjà décrites ci-dessus). Il a de plus été observé chez des souris cancéreuses que l'administration de cyclophosphamide à faible dose entraîne une modification de la production de cytokines. On observe en particulier une augmentation de IFN γ et de l'IL2 (des cytokines impliquées dans la réponse antitumorale) ainsi qu'une diminution de cytokine impliquées dans la tolérance tumorale, comme l'IL10. (Matar et al. 2002)

L'utilisation de paclitaxel et de doxorubicine à des doses non cytotoxiques induit la surexpression des protéines de présentation d'antigènes chez les CD, augmentant la capacité d'activer les LTCD8 (*vide supra*). Elle augmente également la capacité des lymphocytes cytotoxiques à reconnaître les cellules cancéreuses. En effet la présentation *in vitro* de lysats tumoraux prétraités avec ces molécules entraîne une plus forte production de LTCD8 spécifiques qu'avec des lysats non traités. De plus on observe que les cellules cancéreuses prétraitées *in vitro* sont plus sensibles aux effets cytotoxiques des lymphocytes précédemment décrits. Ainsi on observe une immunogénicité supérieure des cellules tumorales sous l'influence de très faibles doses d'agents de chimiothérapie. (Kaneno et al. 2011)

Cette augmentation de la réponse immunitaire pourrait être, au moins partiellement, la conséquence de l'augmentation de l'immunogénicité de la mort cellulaire par la chimiothérapie métronomique. Ce phénomène appelé « mort cellulaire immunogène » est induit par certaines molécules, en particulier le cyclophosphamide, la doxorubicine ou la mitoxantrone. Elle résulte de la translocation en surface des cellules de signaux amenant à la phagocytose, en particulier la calréticuline et les « heat shock proteins » (HSP), ainsi qu'à la diminution de l'expression de molécules inhibant la phagocytose. (Tesniere et al. 2008; Hodge et al. 2013) On observe également la sécrétion de « Damage Associated Molecular Patterns » (DAMPs). Ces DAMPs correspondent à des protéines comme le « High Mobility Group Box 1 » (HMGB1) ou l'ATP. Elles sont libérées par les cellules dites en souffrance, *e.g.*

des cellules tumorales nécrosées. Elles sont ensuite reconnues par des récepteurs spécifiques et participent à l'immunogénicité de la mort de la cellule. (Hou et al. 2013) La translocation membranaire et/ou sécrétion de ces molécules a d'abord été observé chez des modèles murins avant de l'être également sur des lignées cellulaires cancéreuses humaines. On observe alors davantage de phénomène de phagocytose et de présentation d'antigène, ainsi qu'une maturation des CD (comme décrit dans les paragraphes précédents). Des lymphocytes cytotoxiques spécifiques sont alors activés en plus grande quantité amenant à une meilleure réponse immunitaire antitumorale. (Fucikova et al. 2011) Certaines molécules, e.g. le docetaxel à faible doses, n'entraînent pas de mort cellulaire immunogène mais entraîne tout de même des changements phénotypiques, comme la translocation de calréticuline, ainsi qu'une plus grande sensibilité aux lymphocytes cytotoxiques. (Hodge et al. 2013)

CONCLUSION

Ainsi par des mécanismes variés, la chimiothérapie métronomique rend la tumeur plus sensible aux effets du système immunitaire, mais elle rend également la cellule tumorale plus immunogène. La réponse immunitaire est donc stimulée et l'immunosuppression est diminuée (voir figure 14).

E. Bilan concernant la modulation de l'immunité locale par la chimiothérapie métronomique

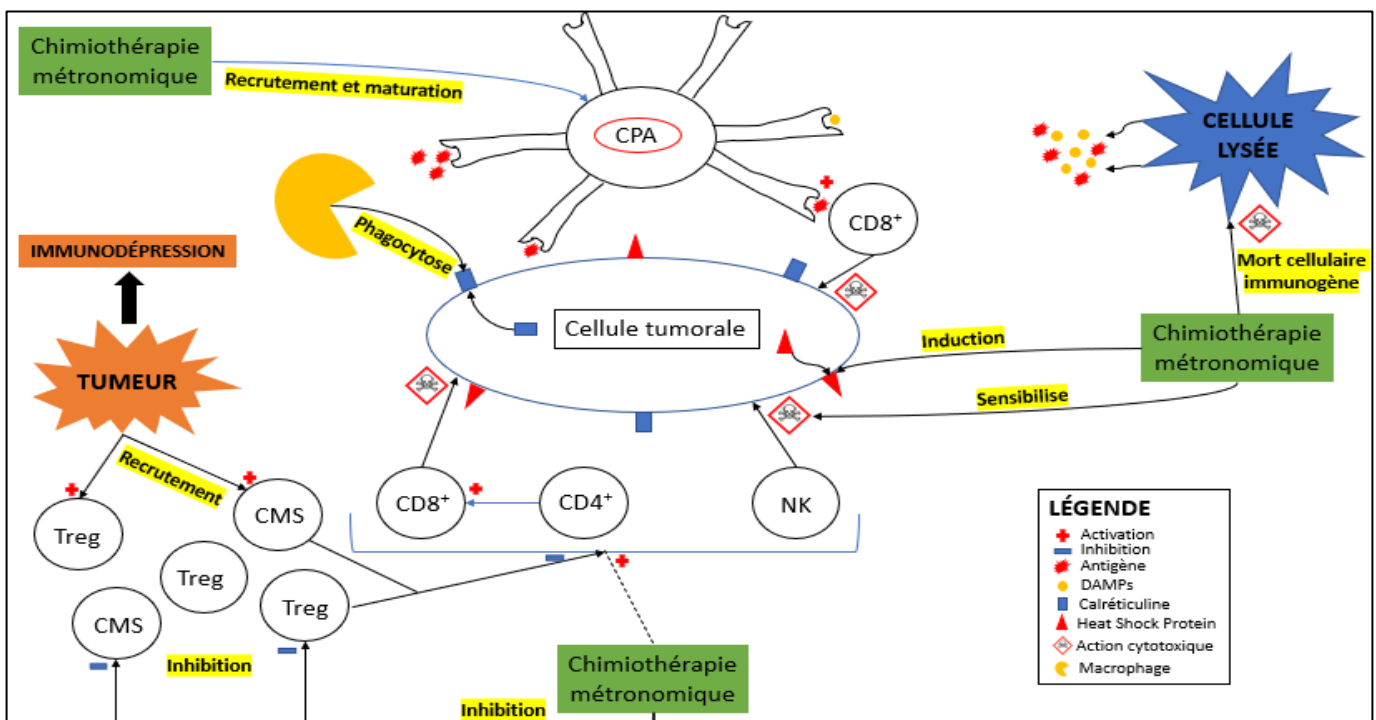


Figure 14 : Schéma bilan de l'action de la chimiothérapie métronomique sur les différents acteurs du système immunitaire

5. Inhibition des cellules souches cancéreuses

A. Définition du concept de Cellules Souches Cancéreuses

Les cellules souches sont des cellules capables de s'autorenouveler et de se différencier en cellules matures au sein des tissus. On peut par exemple citer les cellules souches hématopoïétiques capables de donner naissance aux différents membres de la lignée blanche et rouge. Au cours des dernières années est apparu le concept de cellules souches cancéreuses (CSCs). Seul un petit nombre de cellules posséderait la capacité de se multiplier et ces dernières confèreraient aux tumeurs leur capacité de croissance et d'expansion métastatique. On observe également des similitudes au niveau des machineries cellulaires permettant aux cellules cancéreuses et aux cellules souches saines de se multiplier. (Reya et al. 2001; Atashzar et al. 2020) On peut par exemple citer les travaux de Bonnet et Dick, ou encore ceux de Lapidot et coll., qui mirent en évidence des cellules souches de lymphome aiguë. Ces cellules présentes en très faible quantité étaient les seules capables d'induire un cancer après greffe sur des souris immunodéprimées. (Bonnet et Dick 1997; Lapidot et al. 1994) Si l'identification de ce type de cellules a d'abord eu lieu dans des tumeurs de tissus hématopoïétiques, elles l'ont par la suite été dans des cancers dit « solides » comme le cancer du sein chez la femme. (Al-Hajj et al. 2003)

Les CSCs sont réputées résistantes à la chimiothérapie ainsi qu'à la radiothérapie et seraient, au moins en partie, responsable du phénomène de récurrence. Certains résultats semblent cependant indiquer une inhibition des CSCs lors de la mise en place de traitements anti angiogéniques. (Fremder et Shadik 2014) Bien que certains mécanismes de formation de ces CSCs soient envisagés (altérations génétiques multiples, transition de cellules épithéliales en cellules mésenchymateuses), ce sujet n'est encore que partiellement élucidé. On note cependant que ces mécanismes de différenciation sont également associés à des résistances aux traitements conventionnels. (A. Singh et Settleman 2010)

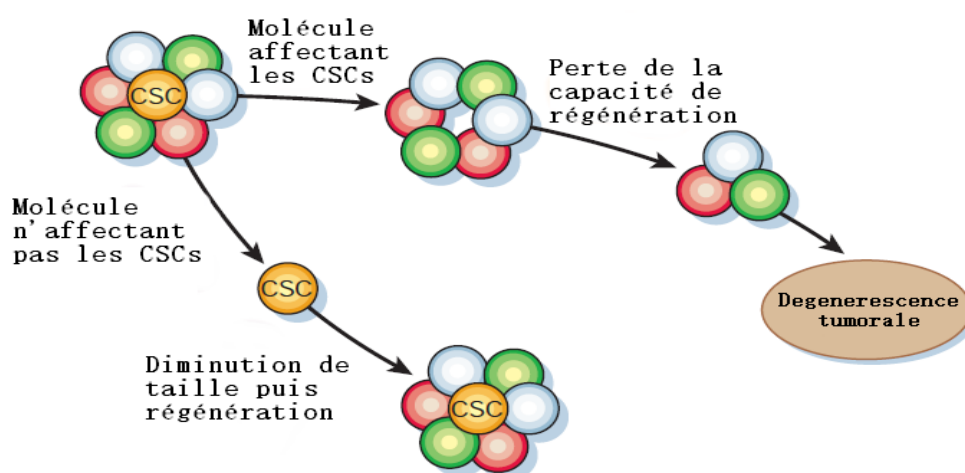


Figure 15: Illustration du concept de Cellule Souche Tumorale et des conséquences sur l'efficacité des traitements (d'après Reya et al. 2001)

Cette hypothèse, bien qu'encore controversée malgré les éléments présentés (*vide supra*), implique également un changement de paradigme dans la prise en charge de la tumeur. En effet, si seule une poignée de cellules souches sont responsable de la croissance et de la survie du cancer, elles doivent donc être ciblées en priorité. *A contrario* leur présence après un traitement engendrerait un grand risque de récurrence (voir figure 15). (Gedye 2013)

B. La chimiothérapie métronomique diminue le nombre de cellules souches cancéreuses au sein des tumeurs

La chimiothérapie métronomique semble agir au niveau des CSCs avec bien plus d'efficacité que les protocoles DMT, permettant ainsi une diminution du risque de métastase et de rechute. Dans une étude de Vives et coll., les effets d'un protocole métronomique, d'un protocole DMT et d'un protocole « chemo-switch » (*i.e.* une phase DMT suivi par une phase métronomique (*vide infra*)) à base de gemcitabine ou de cyclophosphamide sont étudiés. Ils s'intéressent ainsi à l'évolution de la tumeur ainsi qu'au nombre de CSCs. On peut dans un premier temps noter que les protocoles « chemo-switch » sont les plus efficaces sur les trois types de cancers humains étudiés en ce qui concerne la diminution de la charge tumorale. De plus, on note que la chimiothérapie métronomique, et à plus forte raison le protocole « chemo-switch », font diminuer le nombre de cellules CD133⁺ ou CD133⁺/CD24⁺/CD44⁺ (des marqueurs associés aux cellules souches et progénitrices). La chimiothérapie DMT ne permet quant à elle pas de diminution des CSCs. (Vives et al. 2013; Atashzar et al. 2020)

De plus comme décrit précédemment les CSCs semblent résistantes au traitement, du fait de l'activation de diverses voies cellulaires et de modifications génétiques. Dans une étude de Yan et ses collègues, des cellules cancéreuses Du145 sont traitées avec de l'étoposide ou des taxanes à de faibles concentrations (de l'ordre du μM) dans le but d'obtenir des cellules dites « tolérantes » aux traitements. Ils observent ensuite que si ces cellules sont bien plus résistantes au traitement que les lignées mères dont elles sont issues, elles présentent également un potentiel tumorigène bien plus faible, voire absent. Cette diminution est de plus corrélée avec la déplétion des cellules CD44⁺, un marqueur associé avec le pouvoir prolifératif. (Yan et al. 2011)

Ainsi la chimiothérapie métronomique semble capable, a fortiori lorsqu'elle est incluse au sein des protocoles « chemo-switch », d'induire une déplétion du nombre de CSCs et ainsi de diminuer le potentiel prolifératif et métastatique des tumeurs traitées, voire d'induire un état de dormance tumorale (*vide infra*).

SYNTHÈSE :

Les **Cellules Souches Tumorales** (CSCs) seraient des cellules capables de se **multiplier** et de se **différencier** en la diversité de cellules hétérogènes qui constituent les tumeurs. Ces dernières seraient responsables de **la croissance et des métastases** tumorales. Elles sont également réputées **résistantes** à la chimiothérapie et la radiothérapie. Elle sont donc une cible prioritaire pour un traitement efficace et **durable**.

La CM et dans une plus grande mesure son utilisation dans des protocoles « **chemo-switch** » entraîne une **diminution** du nombre de CSCs ainsi qu'une **inhibition** de leur potentiel prolifératif. Ainsi on peut espérer une diminution du risque de rechute et/ou de dissémination métastatique.

6. Induction du phénomène de dormance tumorale

Le concept de dormance tumorale désigne une étape de la progression tumorale durant laquelle les cellules tumorales sont bien présentes mais ne conduisent pas à une aggravation de la maladie. Nous avons brièvement évoqué ce phénomène précédemment (*vide supra II.2.A.a*) dans les travaux de Gimbrone et coll. qui mirent en évidence que les tumeurs non vascularisées ne pouvaient pas croître au-delà d'un rayon de un millimètre, du fait de contraintes métaboliques. (Gimbrone et al. 1972)

In vivo, on peut parler de dormance *cellulaire*, des cellules tumorales solitaires quiescentes, ou de dormance *de masse tumorale*, dans le cas de cellules métastasées dont la croissance est contrecarrée par des phénomènes d'apoptose. La sortie de cette dormance peut alors amener à la résurgence de tumeurs alors en rémission clinique, voire à l'apparition de lésions métastatiques, et cela, parfois plusieurs années après les traitements.

Les mécanismes à l'œuvre dans ce phénomène sont variés et, pour la plupart, pas encore complètement élucidés. On peut dans un premier temps citer les interactions avec le MET qui par le biais de plusieurs voies de signalisation cellulaire agit sur le maintien ou la sortie de l'état de dormance. Le phénomène d'immunosurveillance (*vide supra II.4.B*) joue également un rôle dans le phénomène, comme décrit dans le chapitre idoine. Cette fois ci, c'est l'échappement au SI qui induit la sortie de la dormance. Un troisième mécanisme, le plus intéressant en ce qui concerne la CM, est celui de la dormance angiogénique. C'est ce phénomène qu'observait Gimbrone.

Ainsi par l'ensemble des mécanismes décrit précédemment, la CM peut induire une dormance cellulaire. La lutte contre le « switch » angiogénique, par la régulation à la hausse et à la baisse des facteurs anti et pro angiogéniques respectivement, permet par exemple la

mise en place de la dormance angiogénique. Les autres phénomènes (stimulation de l'immunité antitumorale, action contre les CSCs) ne sont pas clairement liés à la mise en place d'une dormance tumorale.

(Aguirre-Ghiso 2007; Páez et al. 2012; Pasquier et al. 2013; Gedye 2013; Natale et Bocci 2018; Ramchandani D. et Mittal V. 2020)

7. Schéma bilan de l'action de la chimiothérapie métronomique

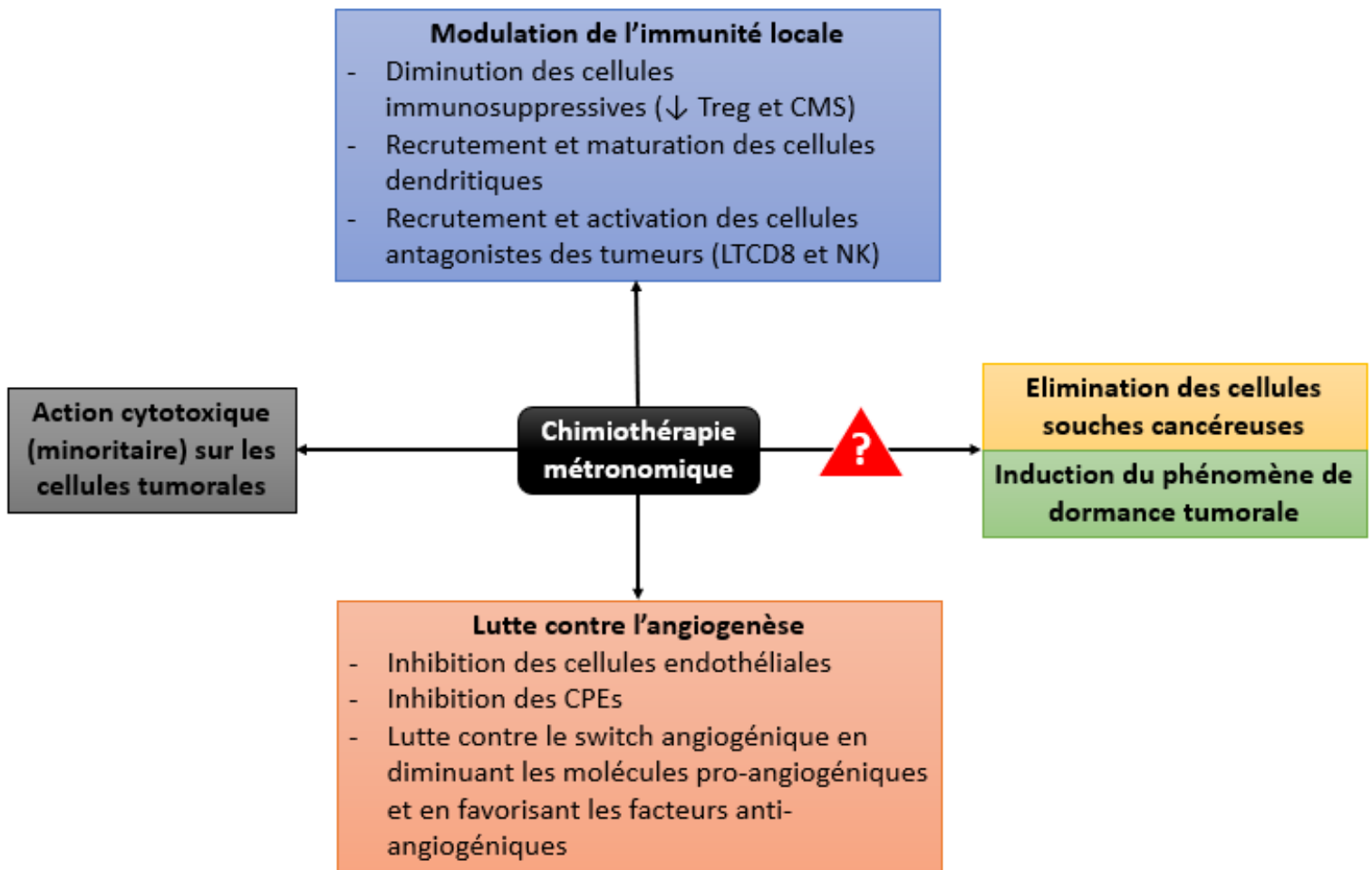


Figure 16 : Schéma bilan des mécanismes d'action de la chimiothérapie métronomique

III. Utilisation pratique de la chimiothérapie métronomique chez le chien

Nous allons maintenant nous intéresser à l'usage qui est fait de la chimiothérapie métronomique en médecine vétérinaire et en particulier chez le chien. Nous nous baserons sur un ensemble d'études cliniques ou rétrospectives réalisées depuis le début des années 2000. Les molécules, doses et schémas d'administrations de ces études sont variés tout comme les types tumoraux traités. Ces éléments doivent amener à une certaine prudence dans l'interprétation des données. En particulier nous nous intéresserons à l'efficacité des traitements mis en place comparativement aux autres. Pour ce faire nous utiliserons le concept de « Progression Free Interval » (PFI), correspondant à la période durant laquelle aucun progression de la maladie n'est observé, ainsi que les médianes de survie.

De plus nous extrairons les données concernant la toxicité au regard de la classification établie par le *Veterinary cooperative oncology group* (VCOG). Celle-ci divise les effets secondaires (*e.g.* diarrhée, neutropénie, anorexie) en 5 grades (voir tableau 1) :

- Grade 1 : Symptômes légers ne motivant pas d'intervention médicale.
- Grade 2 : Signes cliniques modérés impactant légèrement les activités quotidiennes de l'animal. Traitement médical ou intervention non invasive indiqués.
- Grade 3 : Symptômes sévères ne mettant pas en jeu le pronostic vital et impactant significativement les activités quotidiennes. Hospitalisation nécessaire.
- Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital. Intervention d'urgence nécessaire.
- Grade 5 : Effets secondaires entraînant la mort.

(Veterinary Cooperative Oncology Group (VCOG) 2016)

À noter (*vide infra*) que les effets secondaires observés dans le cadre de la chimiothérapie métronomique sont le plus souvent de grade 1 ou 2. (Emmenegger et al. 2004)

Tableau 1 : Effets secondaires de la chimiothérapie les plus fréquemment observés lors de la chimiothérapie métronomique, d'après (Veterinary Cooperative Oncology Group (VCOG) 2016)

| | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Anémie | Hémoglobine entre la norme basse et 10 g/L | Hémoglobine entre 8 g/L et 10 g/L | Hémoglobine entre 6.5 g/L et 8 g/L | Hémoglobine inférieure à 6.5 g/L |
| Neutropénie | Valeur entre la norme basse et 1500 PNN/mm ³ | Entre 1000 et 1499 PNN/mm ³ | Entre 500 et 999 PNN/mm ³ | < 500 PNN/mm ³ |
| Thrombopénie | Valeur entre la norme basse et 100 000 U/mm ³ | Entre 50 000 et 99 999 U/mm ³ | Entre 25 000 et 49 999 U/mm ³ | < 25 000 U/mm ³ |
| Anorexie | Début de modification de comportement alimentaire | Anorexie depuis moins de 3 jours sans perte de poids | Évolution depuis 3 à 5 jours et perte de poids | Anorexie complète depuis plus de 5 jours |
| Diarrhée | 2 selles de plus par jour par rapport à la norme | 2 à 6 selles de plus par jour | Plus de 6 selles de plus par jour ou signes d'incontinence | Atteinte vitale |
| Vomissement | < 3 épisodes en moins de 24h | 3 à 5 épisodes en 24h OU moins de 3 épisodes par jour pendant 2 à 5 jours | Plus de 5 épisodes en une journée ou évolution depuis plus de 4 jours | Atteinte vitale |
| Cystite hémorragique | Hématurie microscopique | Pollakiurie, dysurie et hématurie macroscopique | Transfusion indiquée ainsi qu'analgésie et d'antispasmodiques | Saignement catastrophique nécessitant |
| Atteinte rénale aiguë | Augmentation de la créatinine > 0.3 mg/dL Valeur entre 1.5 et 2 fois la valeur de base | Valeur entre 2 et 3 fois la valeur de base | Créatinine > 3 fois la valeur de base ou > 4.0 mg/dL | Pronostic vital engagé, nécessité de dialyse |

1. Les utilisations et associations possibles de la chimiothérapie métronomique

A. La chimiothérapie métronomique comme seule thérapie adjuvante

Aux vues des différents mécanismes mis en évidence (*vide supra II*), la chimiothérapie métronomique pourrait, sous certaines conditions (*vide infra*), être utilisée seule afin de prendre en charge différents types de tumeurs. On peut par exemple citer l'étude clinique de Leach et coll. datant de 2011 qui porte sur 36 chiens présentant des types tumoraux différents et n'ayant pas répondu aux traitements précédents pour certains. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité et la toxicité du **chlorambucil** lorsqu'il est utilisé seul sur des tumeurs de taille mesurable (*e.g.* sarcome des tissus mous). Il est administré à un dosage de 4 mg.m⁻² PO SID aux animaux pris en charge. (Leach et al. 2012)

On observe une rémission complète chez 3 animaux (8%) durant entre 35 et 114 jours ainsi qu'une unique rémission partielle. Chez 17 des chiens traités (47%) on observe une stabilisation de la maladie (<50% de variation de volume de la tumeur). Pour les animaux dont la maladie n'est pas stabilisée, les auteurs observent tout de même une diminution du rythme de progression. La PFI moyenne est de 67 jours et la médiane de survie (MS) de 153 jours pour les animaux traités par ce protocole. Bien que les animaux ne présentent pour la plupart qu'une stabilisation de la maladie, ces résultats restent encourageants surtout pour les animaux qui n'avaient pas répondu aux traitements précédents. De plus la toxicité décrite est très faible avec 11% des chiens présentant une toxicité gastro-intestinale (GI) de grade 1 ou 2, preuve d'une très bonne tolérance globale. (Leach et al. 2012)

Une étude de Tripp et coll. sur 81 chiens atteints de 26 cancers différents visait à évaluer l'efficacité et la sécurité de la **lomustine** seule à dosage métronomique (2,84 mg/m² de lomustine PO SID). La réponse au traitement a pu être évaluée chez 64 chiens. Chez ces chiens, 4 soit 6% ont présenté une rémission partielle et 19 soit **30% ont vu leur cancer se stabiliser avec une médiane de 137 jours** de stabilité. Certains types tumoraux étaient suffisamment représentés pour permettre une étude ciblée. Ainsi donc les animaux traités par CM présentant des ostéosarcomes (OS) non métastasés et ayant reçu une radiothérapie avaient une MS de 230j, ceux ayant un OS métastasé avaient une MS de 74j (ce qui n'est pas différent des 76j de survie rapportés sans traitement dans la littérature (Simpson et al. 2017)). Les chiens présentant un hémangiosarcome montraient une MS de 4 mois (pour une MS de 1-2.5 mois avec une chirurgie seule et 5-8 mois avec de la doxorubicine DMT dans la littérature (Mullin et Clifford 2019))

La tolérance au traitement, étudiée sur 52 chiens, était bonne à court terme mais 42% des traitements furent arrêtés en raison d'effets secondaires après une durée de 97j en médiane. Les signes cliniques consistaient en signes GI de grade 1 à 2, de thrombocytopenie, d'augmentation de ALAT, une neutropénie de grade 1 et une azotémie modérée. (Tripp et al. 2011)

Ces études, même si elles apportent des informations concernant la tolérance et l'efficacité de la CM, portent sur des types tumoraux variés. Une étude de Schrempp et coll.

s'intéresse cependant en particulier au traitement du carcinome transitionnel de la vessie par du **chlorambucil** à $4 \text{ mg.m}^{-2}.\text{j}^{-1}$. L'efficacité et la toxicité de ce traitement sont alors évalués chez 31 chiens. Les résultats de 30 chiens sont interprétables et montrent 1 cas de rémission partielle (3%) ainsi que 20 animaux dont la maladie est stabilisée (66%). Le PFI et la médiane de survie sont respectivement de 119 et 221 jours. Sur les 31 chiens, 10 d'entre eux ont présenté des effets secondaires de grade 1 à 2 et uniquement un animal a présenté une thrombopénie de grade 3 rétrocedant à l'arrêt du traitement. (Schrempp et al. 2013)

Enfin, une dernière étude de Bentley étudie la distribution et la sécurité de l'administration de **chlorambucil** à $4 \text{ mg.m}^{-2}.\text{j}^{-1}$ jusqu'à trois jours avant et après la résection chirurgicale de gliomes canins sur 8 patients. Les résultats concernant la distribution de la molécule ne nous intéressent pas dans le cadre de cette thèse, en revanche on peut noter un PFI médian de 253j et une médiane de survie globale de 257j. Si cette étude n'avait pas vocation à comparer ces résultats à d'autres, on peut cependant noter que la médiane de survie après radiothérapie des gliomes est de 226j. (Hu et al. 2015) Les auteurs ne relèvent de plus que peu d'effets secondaires neurologiques malgré la présence de chlorambucil dans la tumeur et donc au-delà de la barrière hémato-encéphalique. 3 chiens ont de plus présenté une thrombopénie asymptomatique après 8 mois de traitement. (Bentley 2018)

Ces études présentent toutes un défaut majeur qui est celui de ne pas présenter de groupe témoin permettant de comparer les résultats obtenus. On peut cependant noter des MS et des PFI comparables à celles qu'on retrouve dans la littérature. L'efficacité de la CM semble donc modérée lorsqu'elle est utilisée seule. Les effets secondaires observés sont cependant de faible grade, un point très intéressant dans le cadre d'une thérapie potentiellement palliative.

B. La chimiothérapie métronomique en association avec la chimiothérapie DMT

La CM peut être utilisée en association avec d'autres molécules dans des protocoles variés. Une des associations la plus évidente est celle avec son pendant conventionnel. Les bolus quotidiens peuvent alors être administrés entre les séances de chimiothérapie DMT, ou être administrés en relais de ces dernières au sein d'un « chemo-switch ». L'objectif de ces associations serait donc de limiter la croissance tumorale lors des phases de repos, ou de maintenir la tumeur à une taille minimale, afin de maximiser les effets bénéfiques des traitements (voir figure 17).

a. Entre les bolus d'agents cytotoxiques

Aucune étude portant sur le chien ne correspond à ce mode d'administration, cependant on s'intéressera ici aux travaux de Shaked et ses collègues datant de 2005 sur un modèle murin. On y trouve la comparaison entre trois modes d'administration de cyclophosphamide : un protocole DMT (Bolus de 150 mg.kg^{-1} toutes les 3 à 6 semaines), un protocole CM ($20 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) et un protocole DMT+CM, administrant du cyclophosphamide à

dose métronomiques durant les jours de repos. Trois types tumoraux humains sont greffés aux souris : une tumeur prostatique, une tumeur mammaire et une leucémie.

On observe alors des durées de survie et des contrôles de la croissance tumorale bien plus grands pour le groupe DMT+MC quel que soit le type tumoral traité et ce avec des effets secondaires inférieurs à ceux observés pour le groupe DMT seul et équivalents à ceux du groupe CM. De plus, le nombre et la viabilité des CPEs étaient également diminués. (Shaked, Emmenegger, et al. 2005) Si ces résultats sont très encourageants, ils demandent cependant à être explorés dans une étude sur des modèles canins.

b. En relais de la chimiothérapie DMT : le chemo switch

L'utilisation de la CM au sein des protocoles chemo-switch correspond donc à la mise en place d'un traitement dit « de maintenance » afin de contrôler les cellules tumorales restantes **après** les séances de chimiothérapies. En effet par ses effets anti-angiogénique principalement, mais pas uniquement, la CM permettrait de *maintenir* les cellules cancéreuses en dormance, en exerçant continuellement une pression thérapeutique. Le cancer est alors ici considéré non comme une maladie à éradiquer mais comme une maladie chronique avec laquelle le patient doit cohabiter au mieux. (Malik, Raina, et André 2014) Plusieurs études évaluent l'intérêt de tels protocoles chez le chien ; nous nous intéresserons ici à 3 études (décrites dans le tableau 2, page suivante) portant sur des animaux atteints d'hémangiosarcome, une des tumeurs les plus étudiées dans le cadre de la CM :

- Matsuyama et coll. (2017) : Évaluation de la différence d'évolution après splénectomie d'un hémangiosarcome splénique en fonction de la chimiothérapie adjuvante. 15 chiens reçoivent une chimiothérapie DMT avec de la doxorubicine seule et 18 chiens reçoivent ce même protocole suivi par l'administration métronomique de cyclophosphamide (entre 25 mg.m⁻² un jour sur deux et 10 mg.m⁻².j⁻¹ en fonction des patients). (Matsuyama et al. 2017)
- Alexander et coll. (2018) : Évaluation de l'impact de l'ajout de cyclophosphamide à dose métronomique après une splénectomie et une chimiothérapie DMT à base de cyclophosphamide et/ou d'anthracyclines. Un groupe de 39 chiens (groupe 1) pris en charge par splénectomie + DMT est comparé à un groupe de 22 chiens (groupe 2) recevant le même traitement suivi d'une chimiothérapie métronomique à base de cyclophosphamide, à l'exception d'un chien qui a commencé les deux chimiothérapies concomitamment. Les doses de la CM étaient variables d'un animal à l'autre, avec une dose moyenne de 12.4 mg.m⁻².j⁻¹ (Alexander et al. 2018)
- Treggiari et coll. (2019) : Comparaison de l'efficacité (PFI et survie médiane) chez des chiens atteints d'hémangiosarcome de stade 1 ou 2 d'un traitement DMT aux anthracyclines et d'un traitement métronomique. 93 chiens ont alors été divisés en 3 groupes : 50 n'ayant reçu qu'une chimiothérapie DMT, 20 n'ayant reçu qu'une CM (18 avec du cyclophosphamide et 2 avec du chlorambucil) et 23 ayant reçu un protocole « chemo-switch » : DMT puis une CM (avec du cyclophosphamide). (Treggiari et al. 2019)

Tableau 2 : Résultats concernant l'efficacité et la toxicité de 3 études portant sur des protocoles "chemo-switch" à base de cyclophosphamide pour la prise en charge d'hémangiosarcomes spléniques après splénectomie

| Étude | Résultats de l'étude | Données concernant la toxicité |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Matsuyama et coll. (2018) : étude rétrospective | Cette étude met en évidence que le grade de la maladie au moment du diagnostic influe sur la PFI et la médiane de survie : un grade plus élevé diminue ces deux indicateurs. Elle ne montre cependant pas de différence significative consécutive à l'ajout de cyclophosphamide après la réalisation d'un protocole DMT. On observe une PFI de 145j avec CM et 142j sans avec P = 0.148 | 3 chiens traités par CM (16.6%) présentent une cystite hémorragique stérile. 2 chiens présentent des troubles GI de grade 1 à 2, 3 autres une élévation de l'urée de grade 1 et un dernier présente un épisode de léthargie de grade 2. |
| Alexander et coll. (2018) : étude rétrospective | La PFI et la durée de survie sont alors de 165 et de 180j pour le groupe 1 respectivement. Le groupe 2 a quant à lui des valeurs de 185 et 212 jours . Ces valeurs peuvent dans un premier temps sembler supérieures mais elles ne sont cependant pas significativement différentes . | Le groupe 2 présente deux animaux léthargiques (grade 1), cinq toxicités GI de grade 2 et une neutropénie de grade 3. Cependant ces événements sont apparus durant la phase DMT et aucun effet secondaire n'est rapporté durant la phase métronomique. |
| Treggiari et coll. (2019) : étude rétrospective | Les PFI médianes pour les groupes DMT, MC et DMT+MC étaient respectivement de 151, 222 et 260j . Cependant les valeurs n'étaient pas significativement différentes entre les groupes. Les valeurs de survie médiane n'étaient pas significativement différentes non plus : 154, 225 et 338j respectivement. On observe cependant que les animaux présentant une maladie de stade 1 survivent plus longtemps que ceux de stade 2. | On observe des effets secondaires de grade 1 à 2 chez 6/20 animaux du groupe MC. 26 des 50 chiens recevant des anthracyclines DMT ont présentés des signes secondaires dont 6 de grade 3 ou 4. |

(Matsuyama et al. 2017; Alexander et al. 2018; Treggiari et al. 2019)

On peut également citer les résultats d'une quatrième étude, de Matsuyama, portant cette fois si sur un « chemo-switch » mis en place après amputation et chimiothérapie DMT au carboplatine chez des chiens présentant un ostéosarcome appendiculaire. Un groupe témoin de 20 chiens n'a donc reçu que le carboplatine pendant que 19 autres chiens recevaient ensuite du cyclophosphamide à $15 \text{ mg.m}^{-2}.\text{j}^{-1}$

À nouveau cette étude ne montre pas de différence significative entre les deux groupes en qui concerne la durée de survie et la PFI des animaux. On observe ainsi une PFI et une médiane de survie de respectivement 480j et 480j chez les animaux ayant reçu DMT+MC contre 244j et 458j pour ceux ayant reçu uniquement le carboplatine avec des P-value de 0.14 et 0.24. Les résultats n'étaient encore une fois pas significativement différents. De plus 11 chiens sur les 19 traités avec du cyclophosphamide ont présenté une cystite hémorragique stérile (58%) et 2 autres ont présenté des signes digestifs modérés (11%). (Matsuyama et al. 2018)

Ces études semblent donc indiquer un intérêt modéré de la CM lorsque celle-ci est administrée au sein des protocoles chemo-switch. En effet la progression de la maladie et les médianes de survie ne sont pas significativement impactées par ces traitements. On peut cependant noter que dans plusieurs cas, les CM étaient stoppées après l'apparition de signes cliniques, comme les cystites hémorragiques stériles, au lieu d'être remplacé, par du chlorambucil par exemple. De plus, en particulier dans l'étude de Treggiari et coll. on observe des écarts non significatifs pourtant importants (e.g. MS de 338j contre 154j) qui demanderaient peut-être plus d'individus pour être pleinement exploitables.

Pour conclure ce chapitre sur une note plus prometteuse, nous allons nous intéresser à une dernière étude. Une étude de Finotello et coll. sur des chiens atteints encore une fois d'hémangiosarcome splénique. Les animaux sont divisés en deux groupes : 10 chiens sont traités par chimiothérapie DMT à base de doxorubicine, après splénectomie, suivie d'une chimiothérapie métronomique à base de cyclophosphamide ($7-15 \text{ mg.m}^{-2}$ tous les 1 à 2j) et les 12 chiens du groupe contrôle reçoivent uniquement la chimiothérapie conventionnelle. En cas de cystite hémorragique, le cyclophosphamide était remplacé par du chlorambucil. Les auteurs se sont ici intéressés à la MS des chiens traités mais également à l'apparition de métastases. On observait alors une MS supérieure et une apparition moindre de métastases chez les animaux pris en charge par chemo-switch, les différences étant cette fois ci significatives. (Finotello et al. 2017)

En conclusion on observe ici que les études concernant le chemo-switch ne sont pour l'instant pas suffisamment nombreuses pour être significatives. On peut cependant noter que les résultats obtenues ne sont jamais inférieurs à la chimiothérapie conventionnelle seule dans les études présentées. On observe également une très bonne tolérance au traitement, en particulier en considérant la substitution du cyclophosphamide par du chlorambucil en cas de toxicité urinaire.

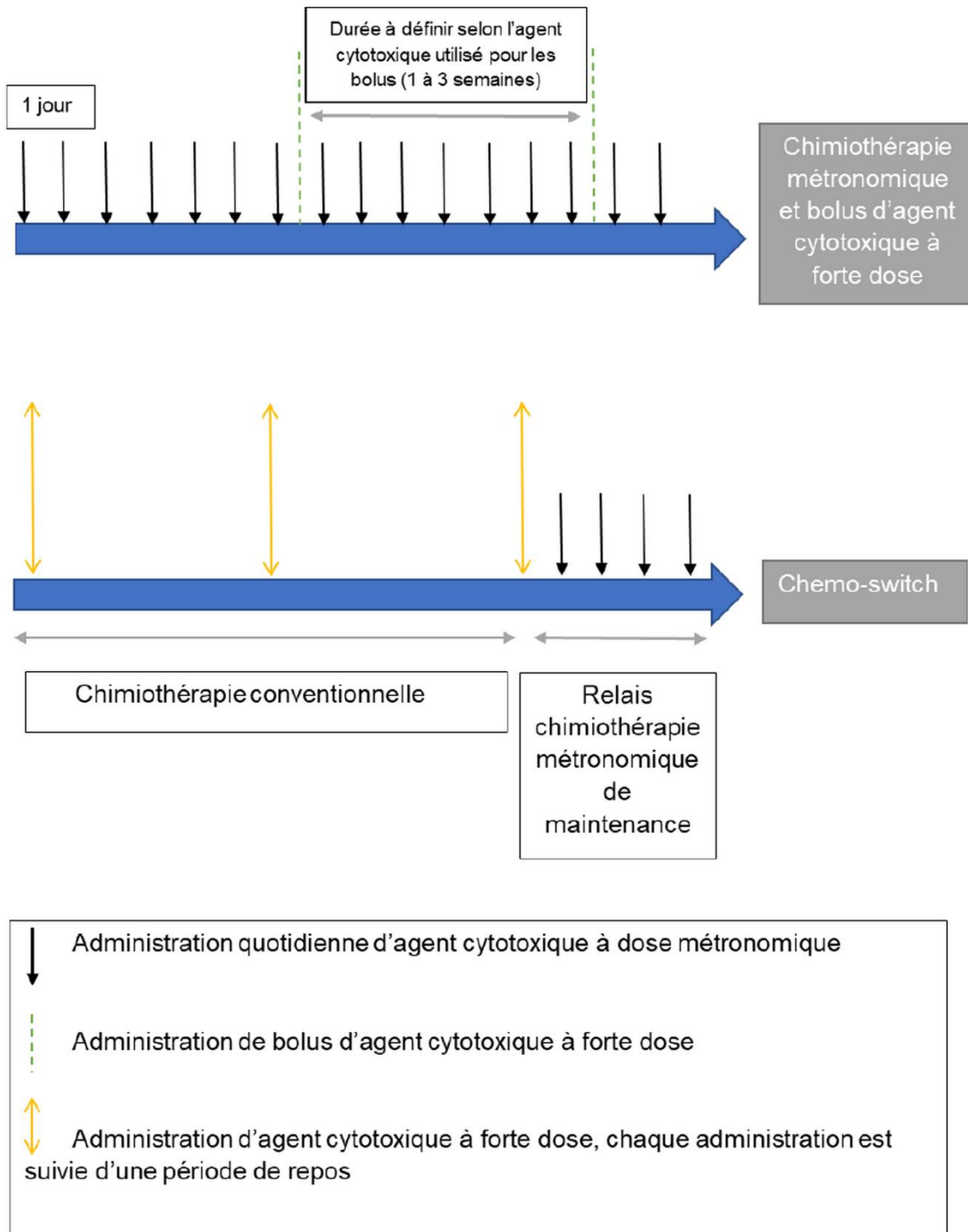


Figure 17: Schéma illustrant les deux possibilités d'associations entre la chimiothérapie conventionnelle et la chimiothérapie métronomique (Muzy 2017)

C. L'association avec des Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)

De nombreuses études associent également la chimiothérapie métronomique aux AINS, en particulier ceux agissant contre les cyclo-oxygénases 2 (COX-2), qui sont dit COX-2 préférentiels.

Comme décrit précédemment, l'inflammation, surtout lorsqu'elle est chronique, joue un rôle important dans le développement et la tolérance de la tumeur. En particulier, on retrouve des COX-2 exprimées chez de nombreux cancers et elles sont libérées dans le MET par ces derniers, mais également par les macrophages M2 et les fibroblastes. Elles vont alors participer à la synthèse de prostaglandines PGE2 à partir de l'acide arachidonique et jouer un rôle dans la résistance à l'apoptose et aux traitements, la prolifération tumorale et l'angiogenèse ainsi que dans la dissémination métastatique. Agir contre ces enzymes semble donc être une cible intéressante dans la lutte contre le cancer. (Hashemi Goradel et al. 2019; Zappavigna et al. 2020)

L'administration d'inhibiteurs des COX 2 de manière préventive semble également capable de limiter les risques d'apparition de cancer dans certains organes. (Brizzolara et al. 2017). L'administration d'AINS sensibilise également les tumeurs à la chimiothérapie ainsi que la radiothérapie, alors que ces dernières sont responsables d'une induction des COX-2. On observe également une diminution des récurrences et des MS plus élevées pour certains cancers. De plus ces molécules sont peu coûteuses et présentent peu d'effets secondaires, en particulier pour les molécules COX-2 spécifiques. (Hashemi Goradel et al. 2019)

Des expériences sur des modèles murins mettent également en évidence que l'utilisation d'inhibiteur des COX-2 sélectifs (célecoxib) ou préférentiels (meloxicam) permettent de diminuer la dissémination métastatique et la taille des métastases. (Iwase et al. 2007; Masferrer et al. 2000) L'expression de COX-2 a été corrélée comme dit précédemment à l'expression de facteurs pro-angiogéniques, en particulier le VEGF. (Toomey, Murphy, et Conlon 2009) En 2013, Choisunirachon et ses collègues traitent des souris greffées avec des mélanomes canin selon trois modalités : du cyclophosphamide à doses métronomiques, du piroxicam (un anti COX-1 préférentiel) ou une association cyclophosphamide/piroxicam. L'ajout de piroxicam au cyclophosphamide n'améliore pas l'action antitumorale, en revanche elle améliore l'inhibition du VEGF et du réseau vasculaire tumoral. (Choisunirachon et al. 2015)

Cibler les COX-2 semble être un choix logique dans la thérapie anticancéreuse et nous allons maintenant, par le biais d'études cliniques et rétrospectives, nous intéresser aux effets de l'association des AINS et de la CM sur la PFI et la MS chez des chiens atteints de différents cancers :

- Lana et coll. (2007) : Traitement de 9 chiens atteints d'hémangiosarcome splénique de stade 2 par du piroxicam à 0.3 mg/kg/j et une chimiothérapie métronomique (alternance de cycles : etoposide à 50 mg.m⁻².j⁻¹ pendant 3 semaines puis cyclophosphamide entre 12.5 et 25 mg.m⁻².j⁻¹ pendant 3 semaines etc). Ce traitement était mis en place après splénectomie pour une durée de 6 mois. Ce groupe était ensuite comparé avec un groupe de 24 chiens pris en charge par de la doxorubicine DMT (5 séances à 30 mg.m⁻² toutes les deux semaines). (Lana et al. 2007)
- Elmslie et coll. (2008) : Évaluation de l'efficacité d'une administration combinée de cyclophosphamide à doses métronomiques et de piroxicam sur la récurrence de sarcomes des tissus mous après exérèse incomplète. Un groupe de 30 chiens pris en charge par du cyclophosphamide 10 mg.m⁻² PO SID et du piroxicam à 0.3 mg.kg⁻¹ PO SID était alors comparé à un groupe témoins de 55 individus pris en charge chirurgicalement pour un sarcome des tissus mous sans autre traitement adjuvant. (Elmslie, Glawe, et Dow 2008)
- Polton et coll. (2018) : Évaluation de l'impact d'un traitement métronomique au cyclophosphamide sur des chiens présentant des carcinomes pulmonaires primaires de stade avancé (>T3 et/ou N1 et/ou M1) en les comparant à d'autres traitements. La qualité de vie des chiens sous traitement a également été évaluée. 25 chiens ont donc reçu un traitement métronomique (cyclophosphamide 10 mg.m⁻².j⁻¹, piroxicam 0.3 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et thalidomide 2 mg.kg⁻¹.j⁻¹), 36 ont reçu un traitement chirurgical seul, 11 une chimiothérapie DMT et 19 n'eurent pas de prise en charge spécifique de leur cancer, pour un total de 91 chiens dans l'étude. (Polton et al. 2018)
- Campos et coll. (2018) : Evaluation de l'intérêt d'une approche multimodale dans la prise en charge de tumeurs mammaires chez le chien. 58 chiens ont été divisés en 4 groupes en fonction du traitement mis en place : chirurgie seule (11/58), chirurgie et chimiothérapie DMT (CCT) au carboplatine (15/58), CCT et thalidomide (23/58) et enfin chirurgie et chimiothérapie métronomique (9/58). La CM consistait en une administration quotidienne de 15 mg.m⁻².j⁻¹ de cyclophosphamide avec 5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de firocoxib (Campos et al. 2018)
- Marconato et coll. (2019) : Evaluation de l'impact en fonction du traitement post splénectomie sur des hémangiosarcomes spléniques de stade 3, donc avec des métastases observables. Les auteurs mesurent la survie médiane, la PFI et la toxicité chez 103 chiens en fonction du traitement post splénectomie : 23 ont reçu une chimiothérapie DMT, 38 une CM et 42 aucun traitement. Le protocole de CM comprenait du cyclophosphamide (10-15 mg.m⁻² tous les jours ou un jour sur deux associé à du piroxicam ou du meloxicam). (Marconato et al. 2019)

Les résultats de ces cinq études sont décrits dans le tableau 3 (*vide infra*). Le firocoxib et le meloxicam sont par ailleurs des AINS anti COX-2 sélectifs, alors que le piroxicam est un anti COX peu sélectif. (Cuvillon et Viel 2002)

Tableau 3: Résultats concernant l'efficacité et la toxicité de 5 études portant sur des protocoles de chimiothérapie associant molécules cytotoxiques et AINS

| Étude | Résultats de l'étude | Données concernant la toxicité |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lana et coll. (2007) : étude clinique | La médiane de survie des chiens CM étaient de 178j et significativement supérieure à celle du groupe DMT de 133j (P=0.03). Les PFI étaient respectivement de 178j et de 126j (P=0.18). Ces valeurs semblent montrer un intérêt équivalent voire supérieure à la CM par rapport au traitement DMT | Les deux groupes ne montrent aucune différence en ce qui concerne l'apparition de signes cliniques de grade 1 ou 2. 2 chiens (22.2%) CM présentent des signes de cystite hémorragique stérile. Dans le groupe DMT on observe 3 cas de toxicité GI de grade 3 ou 4 et 9 cas de toxicité hématologique de grade 3 ou 4. Aucun ES de grade 3 ou 4 n'est observé chez les animaux traités par CM. |
| Elmslie et coll. (2008) : étude rétrospective | Les PFI sont significativement augmentés chez les animaux traités et ce indépendamment de la localisation de la tumeur ou de la qualification du chirurgien (410 jours contre 211 jours avec P<0.0001) | Les effets secondaires sont étudiés chez 30 chiens et 40% d'entre eux en présentent. 7 chiens présentent des signes GI de grade 1-2 et 2 présentent une élévation de la créatinine. 3 chiens (10%) présentent une cystite hémorragique stérile dont l'une de grade 4 motivera l'euthanasie du patient. |
| Polton et coll. (2018) : étude rétrospective | 91.3% des chiens traités par CM ont montré une amélioration de leur confort de vie (comportement, activité, appétit et douleur) avec P<0.001. Quatre chiens (16%) présentant une rémission partielle et 19 (76%) une stabilisation de la maladie. La PFI médiane de la CM était de 172j et était supérieure à tous les autres groupes (87j, 22j et 20j pour la chirurgie, la chimiothérapie DMT et l'absence de traitement respectivement). | Sur les 25 chiens pris en charge par la CM, 8 (32%) ont présenté des effets secondaires digestifs de grade 1 ou 2. Un autre chien a présenté de la léthargie et un dernier une toxicité rénale de grade 3 nécessitant l'arrêt du traitement après presque 3 ans de traitement. Ainsi dans cette étude la CM semble une alternative efficace et sûre pour la prise en charge de la pathologie étudiée. |

| | | |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Campos et coll. (2018) : étude rétrospective | Lorsque l'on mesure les durées de survie médianes quel que soit le stade du cancer, aucune différence significative n'est observée entre les différents groupes. Cependant lorsqu'on étudie spécifiquement les animaux présentant des métastases à distance on observe des différences significatives. En particulier les animaux ayant reçu du thalidomide et ceux ayant reçu une CM ont des médiane de survie de 463j et 376.5j respectivement alors que les deux autres groupes ont une médiane de 150j environ (P<0.0001). Ces résultats sont donc en faveur d'une thérapie multimodale pour la prise en charge des animaux avec métastases. | Le traitement était bien toléré, cependant 4 animaux ont présenté une cystite hémorragique stérile (44.44%) qui répondait favorablement à un arrêt temporaire de la CM pendant 10 jours. |
| Marconato et coll. (2019) : étude rétrospective | On observe alors que les PFI et les médianes de survie sont plus grandes pour la DMT que la CM avec 134j contre 52j pour la PFI médiane et 140j contre 58j pour la médiane de survie (P=0.23 et P=0.25 respectivement). On note cependant que la CM améliore la survie par rapport à la splénectomie seule. | Au sein des animaux ayant reçu la CM, 6 (15.8%) ont présentés des effets secondaires : 4 des signes GI de grade 1 ou 2 et deux animaux ont présenté des signes de cystite hémorragique. Aucun de ses ES n'a nécessité d'arrêt ou de modification de traitement et étaient bien moins importants et fréquents que ceux observés lors des séances de chimiothérapie DMT (P<0.017) |

(Lana et al. 2007; Elmslie, Glawe, et Dow 2008; Polton et al. 2018; Campos et al. 2018; Marconato et al. 2019)

Les études concernant ce type d'associations sont les plus fréquentes et nous verrons par la suite que c'est également l'association la plus commune au sein du CHUVAC (*vide infra*). Dans un premier temps on peut noter qu'encore une fois la CM est bien tolérée par les animaux, même lorsqu'elle est associée à des AINS, avec des effets secondaires rares et de grade faible lorsqu'ils sont présents.

En ce qui concerne l'efficacité il est important de noter que les résultats se limitent à des rémissions partielles ou une stabilisation de la maladie. Cependant, les 4 premières études montrent des durées de survies et des PFI augmentés chez les animaux traités par rapport aux animaux sans traitement. De plus dans les études de Polton et coll. et Campos et coll. on observe une efficacité supérieure des protocoles métronomiques par rapport à la chimiothérapie DMT. Ainsi cette association est corrélée à une amélioration du confort de vie et une stabilisation des cancers de plus longue durée, faisant de cette association de la CM avec des AINS anti Cox-2 un outil intéressant dans la prise en charge des tumeurs.

Un élément intéressant à souligner se trouve dans l'étude de Campos et coll. qui montre une efficacité significative du thalidomide lorsqu'il est utilisé avec des protocoles DMT. Cette molécule, anciennement utilisée comme sédatif puis retirée du marché à cause de ces effets tératogènes, est aujourd'hui étudiée en oncologie humaine pour ces caractéristiques immunomodulatrices et anti-angiogéniques. (Franks, Macpherson, et Figg 2004) L'utilisation de molécules permettant de moduler l'immunité et/ou de lutter contre l'angiogenèse pourrait également être envisagée en association avec la CM. Nous nous intéresserons donc à cela dans les chapitres suivants.

D. Chimiothérapie métronomique et immunothérapie

L'immunothérapie est une modalité thérapeutique de plus en plus grandissante en médecine humaine mais qui peine encore à pleinement croître en médecine vétérinaire. Cette thérapie a comme objectif de stimuler l'immunité de l'hôte via divers outils (*e.g.* vaccins ou anticorps monoclonaux anti récepteurs aux VEGF). L'association de cette caractéristique avec l'effet immunomodulateur de la CM (*vide supra*) pourrait alors être synergique. Cependant les études impliquant une combinaison de CM et d'immunothérapie testées sur des animaux se basent sur des modèles murins. (Y.-L. Chen, Chang, et Cheng 2017; Bergman 2019)

Le fibrosarcome félin est une maladie fréquente en oncologie vétérinaire et cette dernière peut être prise en charge par chirurgie et radiothérapie. Cependant les forts taux de rechute ont amené à l'essai de nouveaux traitements et parmi eux l'utilisation de l'immunothérapie par l'administration d'interleukine 2 ou d'IFN γ . (Jourdir et al. 2003; Jahnke et al. 2007) Des études associant ces molécules à la chimiothérapie métronomique n'ont cependant pas été réalisées.

Nous nous intéresserons tout de même à quelques études sur des souris afin d'investiguer cette association. Dans un premier temps une étude de Hermans et coll. de 2003 explore l'association d'une CM par du cyclophosphamide associée à une immunothérapie visant à stimuler des LTCD8 spécifiques d'une tumeur. Ils montrent alors

que la réponse antitumorale est bien plus forte lorsqu'on associe ces deux thérapies. (Hermans et al. 2003) Dans une étude de 2014 de Weir et coll. on observe une association similaire entre un vaccin ciblant une tumeur et une CM par du cyclophosphamide. Ici encore l'association amène un bien meilleur contrôle de la tumeur au long terme. On observe également une cytotoxicité plus forte associée à un enrichissement de la population lymphocytaire en LTCD8. (Weir et al. 2014) D'autres études montrent l'intérêt de l'association entre immunothérapie et CM en montrant un aspect synergique de ces dernières. En particulier, la déplétion des Treg et la stimulation des LTCD8 montrent un fort potentiel pour améliorer les vaccins antitumoraux. (C.-A. Chen et al. 2010)

Ces études sont encourageantes mais encore une fois, elles demandent à être également menées sur des modèles canins.

E. Chimiothérapie métronomique et inhibiteurs des tyrosines kinases

Les tyrosine kinases sont des enzymes impliquées physiologiquement dans la communication intercellulaire et dans un vaste panel de fonctions cellulaires allant de la croissance au maintien du métabolisme des cellules. Elles peuvent être divisées en deux catégories, les protéines kinases récepteurs (dont fait partie le récepteur au VEGF) et les non récepteurs. Dans de nombreux cancers elles peuvent être activées et exprimées de façon anormale et permettre la croissance et la survie des cellules cancéreuses ; en particulier elles limitent l'apoptose et favorise l'angiogénèse tumorale. (Du et Lovly 2018)

Dès lors, ces enzymes ont été ciblés afin de lutter contre leurs effets pro-oncogènes. Les inhibiteurs des tyrosine kinases (ITK) vont alors inhiber la liaison entre l'ATP et certaines protéines kinases afin de diminuer leur activité. La sélectivité de l'inhibition est dépendant de la molécules utilisée, mais les ITK présentent une très bonne tolérance par les patients avec peu d'effets secondaires observés. (Jiao et al. 2018) Certains inhibiteurs comme le sorafenib vont par exemple cibler les récepteurs au VEGF et sont utilisés en médecine humaine pour prendre en charge les carcinomes rénaux avancés. (Abdelgalil, Alkahtani, et Al-Jenoobi 2019)

Les ITK sont également utilisés en médecine vétérinaire. On peut par exemple citer l'occlactinib (Apoquel®), un inhibiteur des Janus kinases utilisé pour lutter contre le prurit. (Gonzales et al. 2014) En oncologie vétérinaire, deux ITK sont utilisables pour lutter contre le mastocytome : le masitinib (Masivet®) et le tocéranib (Palladia®). Ce dernier a également été étudié en association avec la CM dans deux études qui s'avèrent contradictoires.

Le tocéranib est un ITK qui cible plusieurs tyrosines kinases dont le récepteur c-Kit, ou les récepteurs au VEGF et au PDGF. Une étude de Mitchell et coll. s'intéresse à l'association de cet ITK avec une CM à base de cyclophosphamide. En particulier il en mesure les effets sur la population de Treg. Dans un premier temps ils notent une bonne tolérance de cette association, un élément essentiel puisque la CM seule est très bien tolérée (*vide supra*). Ils montrent ensuite que l'usage simultané des deux molécules entraîne une déplétion plus importante que lorsqu'on administre uniquement du tocéranib. Cependant aucune donnée

ne permet de comparer l'association à l'usage de la CM seule. (Mitchell, Thamm, et Biller 2012)

Ainsi donc le toceranib améliorerait la modulation de l'immunité induite par la CM. Cependant, dans une étude de 2010, London et coll. étudient les effets de l'ajout de toceranib à un protocole de CM par du cyclophosphamide et du piroxicam administré à des chiens atteints d'ostéosarcome et ayant subi une amputation et une chimiothérapie DMT. Ainsi donc, un groupe d'animal recevait uniquement la CM et un second groupe recevait la CM ainsi que du toceranib. Cependant aucune différence en termes de PFI, de médiane de survie et de taux de survie à 1 an n'est observée entre les deux groupes. (London et al. 2015)

L'administration d'ITK en plus de la CM n'a donc pas encore prouvé son efficacité mais présente tout de même des effets synergiques, en particulier concernant l'immunité a sein du MET.

F. Chimiothérapie et thérapies anti-angiogéniques

Comme décrit dans les parties précédentes une grande part de l'action de la CM est imputable à ses propriétés anti-angiogéniques. Dès lors il apparaît pertinent de l'associer avec des molécules à visée anti-angiogénique afin d'optimiser la lutte contre l'angiogenèse tumorale.

C'est ce qu'ont fait Klement et coll. dans une expérience de 2000 sur des souris greffées avec des neuroblastomes ou de neuroépithéliomes humains agressifs. Les souris sont alors divisées en trois lots recevant des traitements différents : une CM à base de vinblastine, un traitement anti VEGFR2 ou une combinaison des deux traitements précédents. La combinaison des deux agents a montré une efficacité antitumorale plus importante et surtout bien plus longue (7 mois contre quelques semaines pour les autres groupes). Des analyses histopathologiques permettent de plus de lier cette régression avec une diminution du réseau vasculaire tumorale. Encore une fois, il est important de noter que cette association est également bien tolérée. (Klement et al. 2000)

Une étude de peptides mimant l'action anti-angiogénique de la TSP-1 a également été réalisée sur des chiens atteints de sarcomes des tissus mous. Si certaines de ces molécules, en particulier celles de 2^{ème} génération présente une activité antitumorale et une bonne tolérance, les résultats sont trop peu importants pour envisager une utilité à ses peptides seuls. (Sahora et al. 2012) Cependant, des études pourraient être menées afin d'évaluer l'impact de l'ajout de ce genre de molécules à des traitements de CM.

SYNTHÈSE :

La CM peut donc être utilisée seule, mais également au sein de nombreux protocoles. Elle peut par exemple **être associée à la chimiothérapie DMT**, concomitamment ou au sein de protocole « chemo-switch », elle jouerait alors un rôle de **thérapie de maintenance**. Si toutes les études n'offrent pas les mêmes résultats, certaines montrent une **réelle efficacité** de la CM associée à une **bonne tolérance**.

L'association de la CM à des traitements **anti-angiogéniques** ou **immunomodulateurs** est également envisageable, mais les études se limitent aux modèles murins à ce jour. Les résultats sur ces **modèles restent cependant encourageants** et demandent à être élargis au chien.

On peut cependant noter que les **ITK**, comme le tocéranib, sont parfois utilisés avec la CM, mais **aucune étude ne prouve encore l'efficacité** de cet ajout.

En médecine vétérinaire on retrouve le plus souvent la CM avec des **AINS** (*e.g.* firocoxib ou meloxicam). Ces derniers présentent une action antitumorale en luttant contre les **COX de type 2**, ainsi l'utilisation d'anti COX 2 spécifique est la plus pertinente. De nombreuses études **prouvent l'efficacité de ce régime thérapeutique**, qu'il soit utilisé en premier intention ou en relais d'autres thérapies adjuvantes (*i.e.* chirurgie ou chimiothérapie DMT).

D'autres associations pourraient être envisagées, allant jusqu'à une multithérapie mobilisant tous les éléments énoncés précédemment, mais on manque de données concernant l'usage de ces combinaisons sur nos animaux de compagnie.

2. Toxicité et tolérance de la chimiothérapie métronomique

Si l'on s'est principalement intéressé à l'efficacité antitumorale de la CM dans le chapitre précédent, nous allons tenter de synthétiser maintenant les données concernant la tolérance et les effets secondaires liés à ce traitement. Ainsi, dans le tableau 4, nous commencerons par résumer toutes les données concernant **la toxicité de la CM** trouvées au sein des études citées précédemment. Les données seront triées en fonction de la molécules administrée au sein de la CM.

Tableau 4 : Récapitulatif des différents effets secondaires (ES) imputables à la CM ; CBL = Chlorambucil ; LM = Lomustine

| | | |
|------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cyclophosphamide | Étude de Lana (2007) | 2/9 chiens (22.2%) présentent une cystite hémorragique stérile (CHS), remplacement par de l'etoposide. Aucun ES de grade 3-4 dans le groupe traité par la CM |
| | Étude de Elmslie (2008) | 7/30 chiens (23%) présentent des ES GI de grade 1-2 . 2/30 chiens (6%) présentent une élévation de la créatinine plasmatique de grade non spécifié. 3/30 chiens (10%) présentent une CHS dont une de grade 4 motivant une euthanasie. Au total, 40% des animaux traités par la CM présentent des ES. |
| | Étude de Finotello (2017) | 4/10 chiens (40%) présentent des ES. 1 cas de diarrhée de grade 1 , un cas de neutropénie de grade 2 et 2 cas de CHS de grade 2 , prise en charge par remplacement du cyclophosphamide par du chlorambucil. |
| | Étude de Matsuyama (2017) | 9/19 chiens (47.7%) présentent des ES. 2 chiens présentent des ES GI de grade 1-2 , 3 autres une urémie de grade 1 , un autre présente un épisode de léthargie de grade 2 et 2 derniers une CHS de grade 1-2 . |
| | Étude de Polton (2018) | 8/25 chiens (32%) présentent des ES GI de grade 1-2 . Un autre animal a présenté de la léthargie de grade 1-2 et un dernier une toxicité rénale de grade 3 motivant l'arrêt du traitement au bout de 3 ans. |
| | Étude de Campos (2018) | 4/9 chiens (44.44%) présentent une CHS de grade 1-2 répondant à un arrêt du traitement pendant une dizaine de jours. |
| | Étude de Alexander (2018) | Aucun effet secondaire n'est rapporté à la suite de l'instauration de la CM. Cependant des ES sont présents durant la phase de chimiothérapie DMT. |
| | Étude de Marconato (2019) | 6/38 chiens (16%) présentent des ES : 4 des signes GI de grade 1-2 et 2 CHS de grade 1-2 . |
| | Étude de Treggiari (2019) | <i>Groupe recevant uniquement la CM</i> : 5/20 chiens (25%) présentent des effets secondaires de grade 1-2, dont 4 CHS . Un animal présente des signes GI de grade 3-4 . <i>Groupe recevant des anthracyclines puis la CM</i> : 2/23 chiens (8%) présentent des ES imputables à la CM, ce sont 2 CHS de grade 1-2 . |
| CBL | Étude de Leach (2012) | 4/36 chiens (11%) présentent des ES GI de grade 1 à 2 |
| | Étude de Schrempp (2013) | 10/31 chiens (32%) présentent des ES de grade 1-2 et 1/31 chiens (3%) présente une thrombopénie de grade 3 |
| | Étude de Bentley (2018) | 3/8 chiens (37%) présentent une thrombopénie de grade 1 après 8 mois de traitement |
| LM | Étude de Tripp (2011) | 22/52 chiens (42%) présentent des ES : signes GI de grade 1-2 , thrombocytopenie, augmentation des ALAT de grade non renseigné et une neutropénie de grade 1 , après une médiane de 97j |

(Lana et al. 2007; Elmslie, Glawe, et Dow 2008; Finotello et al. 2017; Matsuyama et al. 2017; Polton et al. 2018; Campos et al. 2018; Alexander et al. 2018; Marconato et al. 2019; Treggiari et al. 2019; Leach et al. 2012; Schrempp et al. 2013; Bentley 2018; Tripp et al. 2011)

A. Une très bonne tolérance à court terme de la chimiothérapie métronomique

Il est important de préciser que plus encore qu'en médecine humaine, la médecine vétérinaire cherche avant tout à maximiser le confort de vie du patient. Cependant la CM en oncologie humaine semble apporter un confort de vie aux patients, en minimisant également les effets secondaires très importants. Ces éléments sont pleinement compatibles avec nos objectifs. (Pierini et al. 2012)

En étudiant un modèle murin afin de déterminer les différences de toxicité, principalement au niveau hématopoïétique et gastro-intestinal, Emmenegger et coll. mettent en évidence que la CM est bien mieux tolérée que la chimiothérapie conventionnelle. Cette tolérance s'exprime par des effets secondaires très modérés, voire absents. (Emmenegger et al. 2004) On voit également dans le tableau 4 que les expériences *in vivo* amènent les mêmes conclusions.

On peut dans un premier temps noter que la lomustine semble être la molécule la moins tolérée, puisque près de la moitié des animaux ont arrêté le traitement au bout de trois mois. Cependant, une seule étude présente cette molécule, ce qui est trop peu pour aboutir à une conclusion.

Le cyclophosphamide et le chlorambucil sont bien tolérés, avec une tolérance plus grande pour le second. En effet, l'utilisation de cyclophosphamide s'accompagne de la production d'un métabolite, l'acroléine, responsable des CHS. Cet effet secondaire est observé au sein des protocoles DMT et de la CM. Lors des séances conventionnelles de chimiothérapie, l'administration de diurétiques, comme le furosémide, réduit les risques d'apparition de cette complication. (Chan, Frimberger, et Moore 2016) Les animaux pris en charge par CM avec le cyclophosphamide ne peuvent pas recevoir quotidiennement du furosémide, la balance bénéfice/risque étant ici défavorable. La stratégie thérapeutique généralement employée est alors de substituer cet agent par du chlorambucil, bien mieux toléré. C'est le choix qui est fait par exemple dans l'étude de Finotello et coll. afin de ne pas suspendre le traitement en cas d'ES, mais également dans notre étude rétrospective (*vide infra*). (Finotello et al. 2017; Laberke, Zenker, et Hirschberger 2014) Si l'incidence de la CHS peut paraître importante (jusqu'à près de 50% des chiens traités par moment), on note que l'ajout de cette possibilité de substitution diminue fortement les conséquences de cette complication.

Ainsi la CM semble présenter une toxicité très faible, voire absente pour certaines études, qui la rend compatible avec les objectifs de l'oncologie vétérinaire.

B. Quid de la toxicité à long terme ?

Ces études permettent donc d'avoir une vue d'ensemble des effets secondaires à court terme, mais aucune n'apporte d'éléments concernant une toxicité chronique, qui pourrait être la conséquence de l'accumulation progressive des doses quotidiennes.

Les chimiothérapies s'accompagnent d'un suivi régulier et exhaustif afin d'exclure de potentielles contre-indications. C'est le cas lors des séances à DMT, mais la CM ne fait pas exception à cette règle. En plus des bilans hématologiques, ou des suivis de la tumeur elle-même, on peut suivre l'apparition de signes de toxicité spécifique chez les animaux pris en charge. En particulier on peut suivre l'apparition de CHS, comme décrit précédemment, mais on peut également citer la toxicité hépatique retard de la lomustine. (Dobson, Lascelles, et British Small Animal Veterinary Association 2011)

Nous n'avons cependant que peu d'informations sur une toxicité non spécifique chronique, du fait principalement de durées de traitement et de survie trop courtes de nos animaux de compagnie. Si nous n'avons pas d'informations concernant le chien, en médecine humaine on peut noter que des cas de leucémies consécutives à des traitements chroniques à base d'étoposide ont été décrits. (Le Deley et al. 2005)

SYNTHÈSE :

La chimiothérapie métronomique présente donc un **très faible toxicité** et est très bien tolérée à court terme, ce qui la rend compatible avec les objectifs de l'oncologie vétérinaire. Cependant, nous n'avons **pas d'informations** sur une **éventuelle toxicité chronique**.

3. Quel bilan pour la chimiothérapie métronomique ?

A. Une thérapie prometteuse et moins complexe à mettre en place...

Nous tâcherons dans un premier temps de dresser la liste des éléments en faveur de la chimiothérapie métronomique et ce, malgré sa faible utilisation aujourd'hui.

- **Une thérapie bien moins contraignante pour les propriétaires** : La législation française nous oblige à hospitaliser pendant 24h les patients recevant une chimiothérapie DMT. Cette hospitalisation doit de plus se faire dans des centres spécialisés avec des structures adaptées, dans un premier temps pour la réalisation de la séance, mais également pour la collecte des déchets. Lors d'une CM le traitement se fait par voie orale par les propriétaires et aucune hospitalisation n'est nécessaire. De plus, le suivi peut être effectué par le vétérinaire traitant en l'absence d'anomalie clinique trop importante. En résulte une diminution du stress de l'animal mais également des propriétaires. Cependant aucune étude n'étudie la présence de molécules cytotoxiques dans les excréta auxquels s'exposent les propriétaires.
- **Des résultats prometteurs** : Comme nous l'avons décrit au début de ce chapitre, quelques études semblent prouver une certaine efficacité des protocoles contenant de la CM sur certains types tumoraux.

- **Une toxicité très faible** : Les effets secondaires de la CM sont en effet bien plus rares que celle de son penchant DMT. Il s'agit à la fois d'un objectif majeur de l'oncologie vétérinaire mais également une caractéristique essentielle à prendre en compte pour la prise en charge de patients parfois âgés et présentant des fragilités organiques, contre-indiquant la chimiothérapie conventionnelle. Des propriétaires moins aptes à gérer les potentiels effets secondaires, en particulier digestifs, pourraient également apprécier cet aspect.
- **Une qualité de vie augmentée** : L'ensemble des éléments cités précédemment, ainsi que des études cliniques, permettent de conclure à une thérapie maximisant le confort de vie des patients canins. (Polton et al. 2018)
- **Un traitement peu onéreux** : Les coûts liés à la CM sont peu élevés. En comparaison un traitement métronomique coûte environ 10 fois moins cher que son équivalent DMT et ce pour plusieurs raisons :
 - Des doses plus faibles et administrées sans matériel spécialisé (hotte pour la préparation des molécules, système de transfert et d'injection spécifique afin d'éviter les projections etc...). De plus les molécules utilisées concomitamment comme le firocoxib ou le meloxicam sont également peu onéreuses.
 - Pas de frais d'hospitalisation
 - Des suivis moins réguliers (toutes les 3 semaines contre tous les 3 mois)
 - Des effets secondaires moins fréquents et moins importants → Diminution des frais de prise en charge de ces ES.
- **Une re sensibilisation aux agents cytotoxiques ?** Si les CET étaient supposées plus stables génétiquement et donc moins prompte à générer des résistances, cette hypothèse est remise en question. En revanche, certaines études montrent que le traitement des cancers résistants à la chimiothérapie DMT peuvent être sensibilisés par la CM. (Pasquier et al. 2013; Browder et al. 2000)
- **Une option thérapeutique pour certains cas particuliers** :
 - Certains propriétaires peuvent être réticents à la mise en place de certains traitements (amputation, chimiothérapie DMT, radiothérapie) pour des raisons financières ou par craintes des conséquences sur leur animal par exemple. La CM peut alors représenter une alternative intéressante à la fois pour le praticien, l'animal et les propriétaires.
 - Pour les animaux présentant des cancer de stade avancé et/ou incurables ou des contre-indications aux autres traitements.

(Baruchel et Stempak 2006; Biller 2014; Gnoni et al. 2015; Maiti 2014; Mutsaers 2009)

Les avantages de la CM sont donc multiples et variés.

B. ... Mais qui connaît encore de nombreuses limites

Nous allons maintenant lister les différentes limites à cette modalité thérapeutique qui modulent son attrait et l'usage qui peut en être fait en pratique courante ou spécialisée.

- **Une efficacité modérée qui limite les utilisations possibles** : Comme nous l'avons décrit précédemment, les résultats de la CM sont encourageants mais se limitent à des rémission partielles ou à des stabilisations de la maladie. Cette donnée invite à limiter l'usage unique de la chimiothérapie métronomique aux situations n'offrant pas d'autres alternatives qu'une option palliative. En effet la CM offre bien plus de potentiel en tant que thérapie de *maintenance* ou au sein de protocoles de thérapie multimodale.
- **Absence de doses précises** : Comme nous l'avons vu dans les études présentées (*vide supra*) les dosages des agents cytotoxiques varient d'une étude à l'autre (*e.g.* de 10 à 25 mg.m⁻².j⁻¹ pour le cyclophosphamide). La conséquence de cette variation est double : il n'y a dans un premier temps pas de « guidelines » auxquelles se référer pour les praticiens, mais dans un second temps, il est difficile de tirer des conclusions d'études dont les dosages varient. Intuitivement il est facile d'imaginer déterminer des doses les plus efficaces possibles en testant des augmentations progressives tout en mesurant l'efficacité antitumorale et les ES. C'est par exemple ce que suggèrent Maraveyas et coll. dans un article de 2005. Shaked et coll. proposent quant à eux de rechercher la dose avec l'efficacité anti angiogénique la plus prononcée tout en minimisant la toxicité. (Maraveyas et al. 2005; Shaked, Emmenegger, et al. 2005) Depuis le début des années 2000, des études ont permis d'établir qu'une dose de cyclophosphamide inférieure à 12.5 mg.m⁻².j⁻¹ présente des effets immunomodulateurs mais pas d'action anti-angiogénique. Ainsi on sait aujourd'hui qu'il faut utiliser des doses supérieures, par exemple 15 mg.m⁻².j⁻¹ comme c'est le cas au CHUVAC. (Burton et al. 2011; Denies et al. 2017) Quant au chlorambucil, les doses supérieures à 4 mg.m⁻².j⁻¹ aggravent les ES observés sans améliorer l'efficacité du traitement. (Custead, Weng, et Childress 2017) Ainsi, nous avons des données *seuils* concernant les deux agents les plus usités en CM, mais il n'existe pas de valeur de ce genre pour la lomustine par exemple.
- **Absence de schéma et de protocole d'administration**: Ce problème est presque un corollaire du précédent, et il s'agit là d'un défaut majeur en comparaison de la chimiothérapie DMT. En effet, les protocoles DMT sont adaptés à la fois au patient et à sa réponse au traitement mais également au type tumoral traité (*e.g.* L-C(H)OP pour le lymphome diffus chez le chien). La médecine vétérinaire est certes limitée en comparaison des moyens humains, mais la prise en charge des différents cancers s'est affinée au cours des années. Ce n'est pas encore le cas de la CM car, comme nous avons pu le voir dans les parties précédentes, la plupart des protocoles utilisent les mêmes molécules (*i.e.* le cyclophosphamide et le chlorambucil), ne faisant varier que la dose. Il semble illusoire d'appliquer le même protocole à un ensemble aussi

hétéroclite que celui des cancers canins et il s'agit donc d'une piste d'amélioration importante. On peut par exemple citer le cancer du sein chez la femme pour lequel des protocoles de chimiothérapies métronomiques sont testés à des fins palliatives, mais également dans le cadre de traitement néoadjuvant permettant d'augmenter les chances de chirurgie conservatrice. (Simsek, Esin, et Yalcin 2019) En médecine vétérinaire les études de la CM sur un type de cancer spécifique sont pour le moment limités aux hémangiosarcomes spléniques et aux ostéosarcomes et l'objectif reste palliatif. L'utilisation de la CM dans le cadre d'une immunothérapie est également investigué en médecine humaine. (Wu et Waxman 2018)

En plus des molécules à utiliser, une deuxième question persiste, celle de la fréquence d'administration. La plupart des études prouvant l'efficacité des protocoles de CM propose un traitement quotidien, mais aucune étude n'évalue l'efficacité d'une administration tous les deux ou trois jours par exemple. Enfin la chimiothérapie conventionnelle fonctionne par cycle de « n » traitements et a donc par extension une fin. Ce n'est pas le cas de la CM et aucune étude ne renseigne sur la durée maximale de traitement, ni sur la manière d'arrêter, progressivement ou non, ce traitement. (Pasquier et al. 2013; Dobson, Lascelles, et British Small Animal Veterinary Association 2011)

- **Absence de marqueur de suivi** : Comme nous l'avons décrit précédemment, la CM agit par des voies différentes de la chimiothérapie conventionnelle. Son efficacité doit donc être mesurée différemment également. Ainsi, la mesure de la variation de taille d'une tumeur solide peut paraître peu pertinent quand on considère une thérapie de stabilisation. Il est donc nécessaire de définir de nouveaux marqueurs. Initialement, et aux vues des actions anti-angiogéniques de la CM, il a été proposé de mesurer les niveaux de VEGF, de FGF et de TSP-1 dans le sang des chiens traités. Cependant, si ces éléments peuvent en effet être le témoin de l'activité anti-angiogénique, leur corrélation avec la réponse de l'animal n'a pas été prouvée. (Baruchel et Stempak 2006; Denies et al. 2017) Une autre piste explorée est la mesure du taux de CET et de CEC. Ces dernières sont en effets augmentées lors de la mise en place de la tumeur et retourne dans les valeurs usuelles lors de la mise en place du traitement. (Gnoni et al. 2015; Maiti 2014; Biller 2014) Un dernier marqueur, cet fois ci en lien avec la modulation de l'immunité au sein du MET, pourrait résider en les Treg. En effet, ces derniers sont très présents avant traitement et leur nombre diminue sensiblement après mise en place d'une CM. Il pourrait donc également servir de marqueur de suivi. (Denies et al. 2017)

On notera de plus qu'aucun de ses marqueurs ne permet de mettre en évidence l'apparition de résistance au traitement (*vide infra*). Ainsi plusieurs marqueurs pourraient permettre d'évaluer l'efficacité du traitement (Treg, CECs, CETs) mais leur utilité n'est pas encore démontrée. De plus, leur utilité en médecine vétérinaire, afin de déterminer de meilleurs schémas de traitement par exemple, dépendra grandement de leur disponibilité en routine et de leur prix.

- **Risque de toxicité chronique** : Comme décrit précédemment, la question de la toxicité au long court n'a pas encore été élucidée et ce risque doit être pris en compte pour les patients avec une durée de survie longue.

- **Une apparition de résistance au traitement** : La résistance potentielle à la CM est également une limite à prendre en compte. Initialement, cette dernière n'était que supposée, par extrapolation des résistances observées face aux traitements anti-angiogéniques « vrais ». (Guido Bocci et Loupakis 2012) Cependant un certain nombre de mécanismes propres à la CM sont aujourd'hui décrits. Une revue de la littérature de 2017 les divise en trois catégories : les mécanismes intrinsèquement liés aux cellules endothéliales, ceux relatifs à la tumeurs et enfin, les mécanismes secondaires aux évolutions de l'hôte, *i.e.* le patient atteint. Il est cependant intéressant de prendre en compte que ces éléments ont été mis en évidence sur des modèles murins ou humains. (Riesco-Martinez et al. 2017)
 - **Promotion de la néoangiogenèse**: Il a été mis en évidence que certains vaisseaux sanguins tumoraux pouvaient, sous l'influence de la CM, changer de conformation et induire une résistance aux traitements. (Huang et al. 2004) De plus, la CM induit une hypoxie dans la tumeur, et donc la mort des cellules cancéreuses. Cependant ce stress hypoxique pourrait engendrer l'augmentation de la synthèse de facteurs pro-angiogéniques (*e.g.* VEGF) et ainsi amener à l'apparition de résistance. Cette voie de résistance implique également la voie AKT qui par son action diminue l'apoptose et augmente la survie des cellules cancéreuses, comme les CET. (Mavroeidis et al. 2015; Meng, Henson, et Patel 2007) Cette voie semble également impliquée dans la synthèse de pompes d'efflux, codées par le gène MDR1 (ou gène ABCB1), entraînant une résistance aux molécules de la CM. (Akiyama et al. 2012)
 - **Résistances des cellules tumorales** : Tout comme les CET, les cellules tumorales peuvent présenter des résistances à l'hypoxie. En effet, comme décrit dans le chapitre sur l'angiogenèse (*vide supra* II.3.b.iii), les cellules tumorales peuvent s'organiser en structures « vessel-like » au sein du mimétisme vasculaire, permettant d'irriguer des zones dépourvues de CET et de vaisseaux vrais. De plus, l'hypoxie peut sélectionner des cellules résistantes à l'hypoxie. (Marfels et al. 2013; Emmenegger et al. 2006) Certains articles pointent également les CSCs comme des causes de résistance au traitement. (Martin-Padura et al. 2012) Enfin, les caractéristiques individuelles des cellules peuvent donner lieu à des résistances. Ainsi les cellules présentant une autolyse faible répondent moins au cyclophosphamide à dose métronomique. (Annabelle et al. 2014)
 - **Résistances liées à l'hôte** : Le métabolisme de l'hôte est essentiel à prendre en compte dans la CM. En effet la biodisponibilité de la molécule est importante pour l'efficacité du traitement. Des modifications du métabolisme des faibles doses de molécules cytotoxiques administrées pourraient fortement impacter l'action des molécules. On peut cependant noter que les études réalisées jusqu'à présent, bien que parfois limitées techniquement par les très faibles

doses d'agent thérapeutique, semblent indiquer une modification minimale de la pharmacocinétique des traitements. (Hahnfeldt, Folkman, et Hlatky 2003; Guido Bocci et Kerbel 2016) L'âge des patients semble également impacter l'efficacité du traitement, ainsi les souris âgées répondent moins que les souris jeunes à la CM par du cyclophosphamide. (Meehan et al. 2014) Enfin, les taux de CPEs circulantes est variable d'un individu murin à l'autre et cette différence est positivement corrélée à la résistance au traitement. (Shaked, Bertolini, et al. 2005)

Si ces différents mécanismes sont observés et avérés il est cependant important de prendre en compte l'hétérogénéité des modèles étudiés ainsi que des molécules utilisées. Rien ne permet d'assurer que l'ensemble des phénomènes décrit est transposable aux chiens, mais il n'en reste pas moins important de connaître leur existence si l'on cherche à appréhender de manière complète la CM. (voir figure 18)

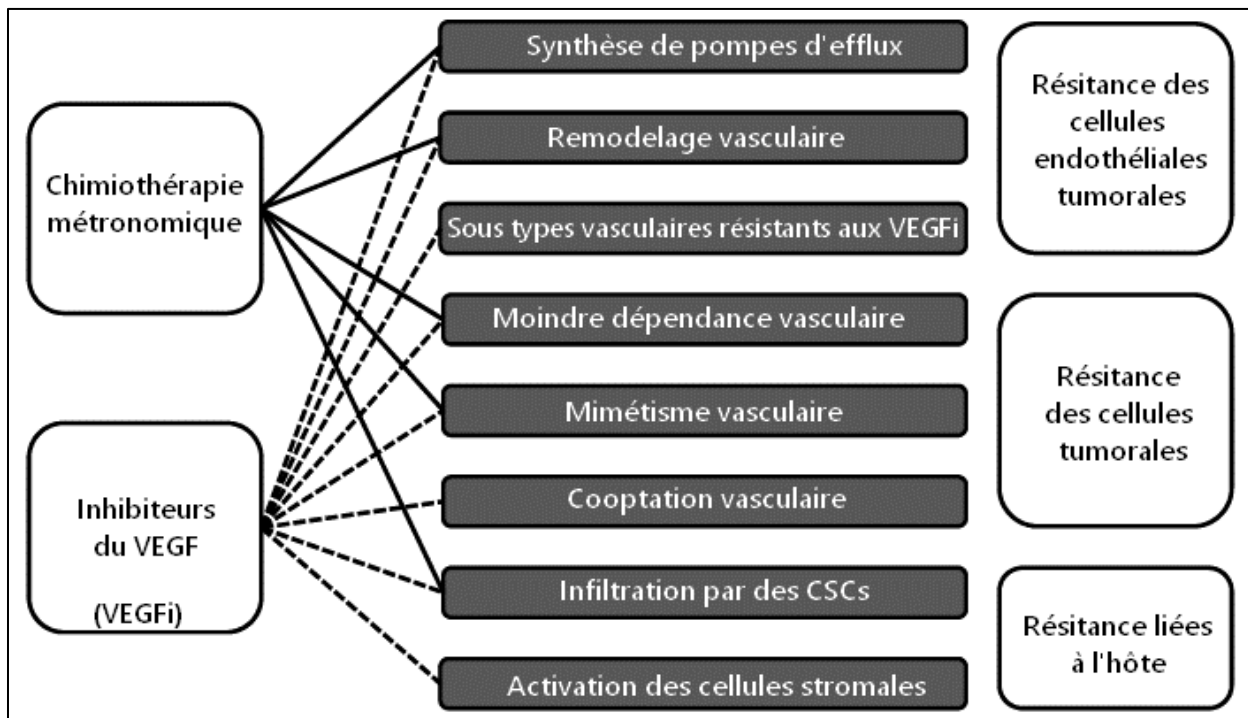


Figure 18 : Synthèse des différents mécanismes de résistance à la chimiothérapie métronomique et aux inhibiteurs du VEGF, d'après (Riesco-Martinez et al. 2017)

SYNTHÈSE :

La CM est donc une thérapie **peu onéreuse et bien moins contraignante**, et stressante, que son homologue conventionnel. De plus celle-ci ne présente que **peu d'effets secondaires** et permettrait également de **resensibiliser des cancers** résistants. Elle est également **utilisable chez des animaux présentant des contre-indications** aux autres traitements.

Cependant, ces avantages ne doivent pas occulter **l'absence de schéma d'administration** précis amenant une part persistante d'empirisme lors de son utilisation. La **toxicité chronique n'est quant à elle pas encore élucidée**. Son usage est restreint à des traitements palliatifs et semble, comme la chimiothérapie DMT, induire l'apparition de **résistance**. Enfin une dernière limite réside dans l'absence de **marqueur de suivi utilisable** permettant de rendre compte de l'action effective de la CM.

4. Indications et consignes d'utilisation :

Il est maintenant temps de conclure cette synthèse bibliographique en abordant les points les plus pratiques. En particulier nous énoncerons d'abord les différentes indications **pratiques** de la CM avant d'énoncer les consignes et les contraintes législatives pour le vétérinaire et pour les propriétaires.

A. Les indications de la chimiothérapie métronomique en médecine vétérinaire

Comme décrit dans les chapitres précédents, la CM doit, dans l'idéal, être utilisée comme un traitement de maintenance ou au sein d'une thérapie multimodale. La CM doit être envisagée en association (*e.g.* chemo-switch ou entre les séances DMT) puisque les résultats sont très encourageants dans l'ensemble.

Elle peut cependant être également utilisée lorsqu'aucune autre option thérapeutique n'est possible. Ainsi les **indications de la CM utilisée seule, en première intention**, sont :

- Refus par les propriétaires de la totalité des autres options thérapeutiques disponibles.
- Contre-indications à la chimiothérapie DMT du fait du statut de l'animal ou d'une maladie concomitante
- Tumeurs d'un stade très avancé ne présentant aucune option curative ou de 1^{ère} intention efficace

- Impossibilité de réaliser les séances de chimiothérapie du fait d'un manque de coopération de l'animal (agressivité, hospitalisation impossible).

B. Réglementation concernant le vétérinaire prescripteur

Du fait d'une utilisation des mêmes molécules, un vétérinaire prescrivant une CM doit obéir aux mêmes contraintes qu'une vétérinaire utilisant la chimiothérapie métronomique, *i.e.* :

- Exercer dans une clinique ou un centre hospitalier vétérinaire possédant l'équipement nécessaire à la manipulation des agents cytotoxiques (*e.g.* hotte, vêtements de protection etc...)
- Déclarer à L'Ordre des vétérinaires que des agents cytotoxiques sont manipulés dans la clinique
- Stocker les agents cytotoxiques séparément des autres médicaments
- Manipuler les agents cytotoxiques dans une pièce réservée à cet usage
- Faire conditionner les agents cytotoxiques en pharmacie autorisée
- Informer les propriétaires des animaux traités du danger que représentent les agents cytotoxiques

Le vétérinaire doit également expliquer au propriétaire les limites de ce traitement et les règles de sécurité à mettre en œuvre pour administrer les médicaments et gérer les efflux de l'animal. (Ordre national des vétérinaires, s. d.)

C. Consignes aux propriétaires d'animaux traités par de la chimiothérapie métronomique

Si la CM présente l'avantage d'être un traitement au domicile, donc chez les propriétaires, les molécules cytotoxiques n'en restent pas moins dangereuses et doivent être manipulées avec précaution. De ce fait, les propriétaires reçoivent une liste de consignes lors de la mise en place du traitement. Ces consignes sont nombreuses et peuvent parfois décourager les propriétaires mais elles n'en sont pas moins nécessaires.

- Manipuler les gélules avec des gants en latex ou vinyle
- Ne jamais ouvrir les gélules
- Vérifier que l'animal a bien avaler les gélules
- Garder les gélules à l'abri des enfants et des personnes immunodéprimées dans un récipient spécifiquement dédié à cela et identifié Eviter de se faire lécher par le chien traité et éviter les caresses à mains nues (surveiller les enfants)
- Nettoyer régulièrement le matériel en contact avec l'animal traité (gamelles, lisses, colliers) et les manipuler avec des gants
- Gérer les excréta (vomissements, urines, fèces) et les déchets

Il est cependant important de noter qu'aucune étude n'a encore décrit l'excrétion des molécules cytotoxiques, en particulier dans la salive des chiens. Les mesures liées à ces éléments relèvent donc d'un principe de précaution.

La gestion des excréta est également complexe. Dans l'idéal, il faut empêcher les chiens de faire leurs besoins dans l'espace public afin d'éviter d'exposer d'autres personnes. Il est également conseillé de ramasser les excréta solides avec des gants et les éliminer via les toilettes (comme pour les humains). Les urines doivent être diluées avec de l'eau de javel 5%, cette même eau de javel peut être utilisée pour nettoyer les zones souillées par les excréta solides. On peut cependant noter que les doses de médicaments administrées sont faibles et par conséquent, on peut supposer que les excréta ne contiennent que de faibles quantités de molécules dangereuses. (Ordre national des vétérinaires, s. d.)

SYNTHÈSE :

La prescription de molécules cytotoxiques dans le cadre d'une CM s'accompagne des mêmes contraintes pour le vétérinaire que pour une chimiothérapie DMT. Elle s'accompagne de nombreuses recommandations nécessaires au propriétaire afin de limiter au maximum l'exposition aux molécules anticancéreuses. Un certain nombre de ces recommandations restent cependant basées sur un principe de précaution par manque d'études, en particulier concernant l'excrétion des molécules et métabolites par l'animal.

Conclusion

Au regard de cette synthèse bibliographique on peut donc conclure que la CM et la chimiothérapie DMT sont très différentes mais potentiellement complémentaires. En effet, si par son aspect conventionnel la chimiothérapie cherche à éliminer le cancer et limiter sa propagation dans l'optique d'une rémission complète, la CM a comme objectif de stabiliser la tumeur en maintenant la qualité de vie en agissant au niveau du MET.

La chimiothérapie conventionnelle cherche à éliminer un maximum de cellules par cytotoxicité en administrant de fortes doses d'agents à plusieurs semaines d'intervalles. La CM consiste en l'administration fréquente (quotidienne dans la plupart des cas) de faibles doses d'agents qui vont alors lutter contre la tumeur au sein du MET par deux mécanismes principaux : lutter contre l'angiogénèse et moduler l'immunité locale.

Les cibles d'actions sont multiples dans la lutte contre l'angiogénèse. La CM agit par exemple contre les cellules endothéliales tumorales, inhibe le recrutement de cellules progénitrices depuis la moelle osseuse et elle lutte contre le « switch » antigénique en stimulant la production de TSP-1 et en inhibant celle de VEGF. Il en est de même pour l'immunité locale où la CM lutte contre les agents immunitaires pro-tumoraux comme les Treg et les CMS tout en recrutant des cellules présentatrices d'antigènes. Elle améliore également la réponse antitumorale des LTCD4 et LTCD8.

Au regard des différentes études recensées on peut également noter que c'est une thérapie prometteuse. Certaines études la montre même plus efficace que la forme conventionnelle sur certains types tumoraux. Il reste cependant compliqué de pleinement évaluer l'efficacité d'un traitement métronomique du fait de l'absence de marqueur défini et utilisable en routine, bien que certaines pistes, comme les CEC et les CET soient explorées.

Cependant, la CM est encore jeune, et si des données nous permettent de savoir quelles doses d'agents cytotoxiques sont nécessaires pour obtenir les effets cités précédemment, les schémas d'administration ne sont pas encore pleinement établis. On sait en revanche que cette thérapie est très bien tolérée et ne présente que peu d'effets secondaires à court terme. L'absence d'étude sur une potentielle toxicité chronique empêche de statuer sur ce point. Elle permet de plus de resensibiliser les tumeurs à des agents cytotoxiques. Malheureusement, comme pour beaucoup d'autres thérapies, la CM s'accompagne également de résistances qui peuvent apparaître chez les patients.

Des études supplémentaires restent cependant nécessaires pour investiguer certaines associations (avec des ITK par exemple), afin d'augmenter l'efficacité des traitements, ou pour déterminer la réelle exposition des propriétaires aux agents cytotoxiques via les excréta de leurs animaux. Enfin, cette thérapie n'est pas encore utilisée à grande échelle, ce qui limite le nombre de données la concernant, bien que cela pourrait être amené à changer aux vues des preuves d'efficacité qui s'accumulent depuis maintenant 20 ans.

ÉTUDE RÉTROSPECTIVE

Introduction

Comme nous l'avons vu dans la troisième partie de notre étude bibliographique, le nombre d'études s'intéressant spécifiquement à la chimiothérapie chez le chien sont rares. Le service de cancérologie du CHUVAC (Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire des Animaux de Compagnie) de Vetagro Sup utilise cependant cette thérapie depuis 2012 chez les chiens et chats, bien que l'utilisation chez les seconds soient moins fréquente.

Nous avons ainsi pu recueillir les informations de 87 patients atteints de 43 tumeurs différentes afin de réaliser une étude rétrospective de l'utilisation de la CM au sein de ce service. La principale indication de la CM est palliative, en seconde intention après l'échec des autres options thérapeutiques et dans certains cas en première intention lorsque les autres options thérapeutiques ne peuvent pas être mises en place, du fait du stade de la maladie ou de l'état de santé de l'animal. On observe également dans certaines situations une volonté des propriétaires d'utiliser la CM malgré la disponibilité d'autres traitements pour des raisons économiques ou personnelles.

Les molécules utilisées au sein des protocoles du CHUVAC sont majoritairement le chlorambucil et le cyclophosphamide, mais on retrouve également quelques rares protocoles utilisant du melphalan. En association à ces molécules on retrouve fréquemment un AINS anti cox2.

L'étude rétrospective de cette thèse a pour objectif d'évaluer l'efficacité de la CM en ce qui concerne la survie et la qualité de vie des patients pris en charge. En particulier, une étude spécifique des cas d'ostéosarcomes et d'hémangiosarcomes spléniques présents dans l'effectif sera réalisée. Nous nous intéresserons également à la tolérance au traitement et aux différents effets secondaires affectant les chiens lors de la CM.

I. Matériel et méthode

1. Cadre de l'étude

Dans un premier temps nous avons recueilli l'ensemble des cas de CM entre avril 2012 et juillet 2021 présents dans la base de données du logiciel Clovis. Étaient ensuite extraites les informations concernant le type de cancer, les différents traitements anticancéreux mis en place avant la CM ainsi que les potentiels autres traitements (*e.g.* analgésie). Nous avons ensuite déterminé les « Progression Free Interval » (PFI) et la durée de survie des patients ainsi que les effets secondaires apparus pendant le traitement. Dans le cas où des informations étaient absentes des comptes-rendus extraits de Clovis, nous avons contacté alors le vétérinaire traitant de l'animal. Si ce dernier n'était pas en possession des informations nous avons contacté alors directement les propriétaires.

Les chiens sont inclus dans l'étude dès lors qu'ils ont reçu le traitement métronomique pour une durée supérieure à une semaine. Les inclusions sont indépendantes de l'âge et du sexe du patient, du type tumoral présent, de la présence ou absence de métastase au moment de l'initiation du traitement ainsi que des différents traitements anticancéreux (chirurgie, chimiothérapie DMT, radiothérapie) préalablement mis en place. Les chats sont retirés de l'étude.

Les animaux dont le suivi est impossible et/ou pour lesquels des données sont manquantes (impossibilité de communiquer avec le propriétaire ou absence de suivi par ce dernier), sont également retirés de l'étude.

2. Evaluation et suivi des animaux

Un bilan d'extension est réalisé avant la mise en place du traitement. C'est un ensemble d'examen permettant de caractériser le cancer et son extension au sein de l'organisme. Ces examens sont multiples et adaptés en fonction du type de cancer rencontré : radiographies thoraciques, échographie abdominale, scanner, analyse cytologique d'aspirations à l'aiguille fine des nœuds lymphatiques ou d'organes d'apparence anormale etc... On réalise également une Numération Formule Sanguine ainsi qu'une analyse biochimique sanguine pour s'assurer que l'animal peut supporter le traitement mais également pour établir des valeurs de base afin de permettre un suivi des potentiels ES.

Bien que la CM implique moins de visites chez le vétérinaire traitant, elle requière un suivi avec des contrôles réguliers. Le premier contrôle doit se faire après un mois de traitement puis tous les 3 mois. On réalise alors à nouveau une Numération Formule Sanguine et une analyse biochimique sanguine, ainsi qu'une analyse urinaire systématique pour les animaux recevant du cyclophosphamide afin de déceler une potentielle cystite hémorragique stérile.

3. Molécules utilisées dans les protocoles de CM

Différents protocoles de CM ont été utilisés :

- **Cyclophosphamide** entre 12.5 et 15 mg.m⁻².j⁻¹ en association ou non avec du **firocoxib** à 5 mg/kg/j ou du **piroxicam** 0.3 mg/kg/j ou de la **prednisolone** entre 0.65 et 1 mg/kg/j.
- **Chlorambucil** entre 4 et 6 mg.m⁻².j⁻¹ en association ou non avec du **firocoxib** à 5 mg/kg/j ou du **piroxicam** 0.3 mg/kg/j ou de la **prednisolone** entre 0.65 et 1 mg/kg/j.
- **Hydroxy-urée** à 30 mg/kg trois fois par semaine en association avec de la **prednisolone** à 0.5 mg/kg/j puis **firocoxib** à 5 mg/kg/j
- **Melphalan** administré une fois par jour à 0,1 mg/kg pendant 10 jours puis à 0,05 mg/kg, associé à de la prednisolone à dose dégressive.

4. Toxicité et réponse au traitement

Afin d'évaluer la toxicité nous avons dans un premier temps défini différentes catégories pertinentes : la toxicité urinaire, la toxicité hématologique et enfin la toxicité digestive. Ces dernières sont alors recherchées dans les comptes-rendus Clovis validés par les vétérinaires du service de cancérologie ou dans les comptes rendus des vétérinaires traitants.

Lorsque cela est possible et en l'absence de cette classification dans le dossier clinique, les effets secondaires sont caractérisés via la classification VCOG-CTCAE (*vide supra*). (Veterinary Cooperative Oncology Group (VCOG) 2016)

La réponse au traitement est principalement évaluée via le Progression Free Interval (PFI), *i.e.* l'intervalle de temps entre la mise en place du traitement et le moment où la tumeur progresse à nouveau. Cette valeur n'est cependant pas toujours exploitable ; *e.g.* progression jamais interrompue, dégradation de l'EG sans variation visible de la tumeur etc... La durées de la réponse est également évaluée via la durée de survie établie par rapport à la mise en place du traitement et par rapport au moment du diagnostic. Les animaux encore en vie, ou dont la cause de décès est non liée au cancer, sont exclus des calculs de médiane de survie et de PFI.

5. Analyse statistique

Les PFI et les médianes de survie sont réalisés sur l'ensemble de l'effectif exploitable ainsi que sur deux sous populations : les ostéosarcomes et les hémangiosarcomes spléniques. Un test bilatéral de la somme des rangs de Mann-Witney-Wilcoxon est réalisé grâce au logiciel R afin de comparer les médianes de survie des ostéosarcomes en fonction de la présence ou non de métastase au moment de la mise en place de la CM.

II. Résultats

1. Collecte des cas

A. Nature des tumeurs collectées

Au total, 104 chiens se sont vu prescrire une chimiothérapie métronomique par le service d'oncologie et 87 ont pu être inclus dans cette étude. On retrouve au sein de cet effectif 43 tumeurs différentes. Lors de l'initiation du traitement, des métastases sont observées chez 39 chiens, soit 45% des patients (voir tableau 5).

Tableau 5: Résumé des différents types de tumeurs observées au sein de l'effectif

| Tumeurs | Nombre de chiens atteints | Nombre de chiens avec métastases au moment de la mise en place de la CM |
|-----------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Adénocarcinome de la glande salivaire | 1 | 1 |
| Adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux | 2 | 1 |
| Adénocarcinome des glandes périanales | 1 | Pas de bilan d'extension |
| Adénocarcinome mammaire | 2 | 1 |
| Adénocarcinome pulmonaire | 2 | 1 |
| Carcinome amygdalien | 1 | 0 |
| Carcinome urétral | 1 | 1 |
| Carcinome transitionnel des cellules de la vessie | 3 | 0 |
| Carcinome épidermoïde (localisation variée) | 4 | 1 |
| Carcinome mammaire | 1 | 1 |
| Carcinome cavité buccale | 1 | 0 |
| Carcinome thyroïdien | 1 | suspecté |
| Carcinome pulmonaire | 1 | 1 |
| Carcinome transitionnel nasal | 1 | 0 |
| Chondrosarcome nasal | 2 | 1 |
| Circumanalome malin | 1 | 0 |
| Fibrosarcome maxillaire | 1 | 0 |
| Hémangiopericytome | 1 | 0 |
| Hémangiosarcome cardiaque | 2 suspicion | 0 |

| | | |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------|----|
| Hémangiosarcome sous cutané ou dermique | 3 | 3 |
| Hémangiosarcome splénique | 6 (dont 1 suspecté) | 4 |
| Léiomyosarcome intestinal | 1 | 0 |
| Lipome infiltrant | 1 | 0 |
| Lymphomes à petites cellules claires des zones T | 1 | NA |
| Lymphome B diffus à grande cellules de type immunoblastique | 1 | NA |
| Lymphome épithéliotrope T cytotoxique | 1 | NA |
| Lymphome des zones marginales | 1 | NA |
| Lymphome médiastinal à grandes cellules anaplasiques | 1 | NA |
| Mastocytome cutané de grade variable | 5 | 2 |
| Mélanome oral ou buccal | 6 | 3 |
| Mélanome cutané | 1 | 1 |
| Mélanome dermique vulvaire | 1 | 0 |
| Méningiome psammomateux du sinus frontal | 1 | 0 |
| Mésothéliome | 1 | 0 |
| Ostéosarcome | 18 (dont 2 suspectés) | 7 |
| Myélome multiple | 1 | 1 |
| Plasmocytome osseux sécrétant | 1 | 0 |
| Sarcome des cavités nasales | 1 | 1 |
| Sarcome des tissus mous | 2 | 0 |
| Schwanome | 1 | 1 |
| Synoviosarcome | 1 | 1 |
| Thymome | 1 | 1 |
| Tumeur maligne des gaines nerveuses | 1 | 0 |

B. Modalités de mises en place de la chimiothérapie métronomique.

La CM a été prescrite en première intention pour 54 chiens sur 87 (62%). Un traitement est considéré comme mis en place en première intention si aucun traitement adjuvant standard (chimiothérapie ou radiothérapie) n'est mis en place. Pour certains de ces cas on observe concomitamment à la mise en place de la CM une chirurgie d'exérèse de la tumeur. Les CM de première intention sont représentés par les cases jaunes dans le tableau 6.

Pour les animaux ayant reçu la CM en seconde intention 6 d'entre eux n'ont reçu qu'une chirurgie adjuvante avant d'observer une récurrence (6%), 13 ont reçu une chirurgie adjuvante ainsi qu'une chimiothérapie DMT adjuvante (15%), 12 ont reçu une chimiothérapie DMT adjuvante seule (13.7%), 1 a reçu une association de chimiothérapie DMT et de radiothérapie adjuvantes (1.2%) et un dernier a reçu une association de chirurgie et de radiothérapie adjuvantes (1.2%). On note également que pour 3 chiens, du Tocéranib, un ITK, a été ajouté comme traitement anticancéreux complémentaire.

Les diverses raisons de la mise en place de la CM ainsi que l'ensemble des traitements administrés avant la mise en place de cette dernière renseignées dans le tableau 6 (*vide infra*).

Tableau 6: Traitement anticancéreux mis en place avant la CM et raison de la mise en place de cette dernière

| Type de cancer | Métastase au moment de l'initiation de la CM | Chirurgie adjuvante | Adjuvant chimiothérapie DMT | Adjuvant radiothérapie | Traitement médical complémentaire | Raison de la mise en place de la CM | Durée entre diagnostic et mise en place de la CM |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Adénocarcinome de la glande salivaire droite | oui | non | non | non | / | Pas d'option curative | 13 |
| Adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux | oui | Exérèse de la masse anale gauche | 1 séance de carboplatine 300 mg/m ² IV | non | / | Choix des propriétaires de passer d'une chimiothérapie DMT à une CM | 36 |
| | oui | non | 4 séances carboplatine à 300 mg/m ² | non | / | Changement de protocole pour la CM après absence de réponse à la chimiothérapie adjuvante | 103 |
| Adénocarcinome des glandes périanales | Probable (pas de bilan d'extension) | Exérèse de la masse (marges infiltrées) | non | non | / | Mise en place en seconde intention après récurrence de la masse | 123 |
| Adénocarcinome mammaire | oui | Exérèse de la masse | 1 séance doxorubicine 30 mg/m ² | non | / | Deuxième intention après échec du traitement initial standard | 156 |
| | oui | Exérèse des tumeurs | non | non | / | Après chirurgie seule, avec accord des propriétaires | 25 |
| Adénocarcinome pulmonaire | non | Lobectomie de 2 lobes | non | non | / | Pas d'option curative | 100 |
| | oui | Lobectomie de 1 lobe | non | non | / | Après chirurgie seule par choix des propriétaires | 21 |
| Carcinome | oui | non | non | non | / | Pas d'option curative et pronostic sombre | 25 |

| | | | | | | | |
|------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Carcinome amygdalien adéno-squameux | non | Amygdalectomie bilatérale | non | non | Toceranib | Après chirurgie seule par choix des propriétaires | 35 |
| Carcinome des cellules transitionnelles de la vessie | NR | non | non | non | / | Pas d'option curative et pronostic sombre | 0 |
| | non | non | 6 séances de Carboplatine 300 mg/m ² 6 séance. 2ème protocole : mitoxantrone 5,5 mg/m ² 6 séances. 3ème protocole : vinblastine (escalade de dose, 4 séances) . 4ème séance : cisplatine 60 mg/m ² 2 séances, 48 mg/m ² 2 séances | non | / | Échappement de la maladie à la chimiothérapie DMT amenant à un changement de protocole | 433 |
| | non | non | 4 séances de mitoxantrone 5,5 mg/m ² | non | / | Deuxième intention après échec de la première chimiothérapie DMT et refus d'une seconde par les propriétaires | 288 |
| Carcinome épidermoïde de la cavité orale | non | non | non | non | / | Décision des propriétaires | 20 |
| | non | non | 3 séances carboplatine 300 mg/m ² | non | / | Deuxième intention après échec de la chimiothérapie DMT | 79 |
| | oui | non | non | non | / | Première intention par choix des propriétaires | 302 |
| | non | non | non | non | / | Option chirurgicale trop handicapante | 7 |
| Carcinome indifférencié de la cavité buccale | non | non | non | non | / | Refus des propriétaires d'une procédure invasive | 0 |
| Carcinome mammaire de grade 3 | oui | Retrait de la chaîne mammaire puis exérèse de nodules en région inguinale | 6 séances doxorubicine 30 mg/m ² puis 4 séances de carboplatine 300 mg/m ² | non | / | Chemo-switch | 571 |

| | | | | | | | |
|----------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Carcinome ou adénocarcinome d'origine thyroïdienne | doute | non | non | non | / | Choix des propriétaires | 0 |
| carcinome pulmonaire primitif bronchio-alvéolaire | oui | Lobectomie | 6 séances de vinorelbine 15 mg/m ² | non | / | Mise en place après mise en évidence de métastases osseuses | 728 |
| Carcinome transitionnel nasal | non | non | 5 séances de mitoxantrone 5mg/m ² | 15 séances puis | / | Mise en place pour stabiliser la tumeur après la prise en charge de la première récurrence | 1107 |
| Chondrosarcome nasal | oui | 2 rhinotomies à un an d'intervalle | non | 12 séances | / | Deuxième intention après échappement aux traitements précédents | 615 |
| | non | non | non | non | / | Première intention par choix des propriétaires | 98 |
| Circumanalome malin | non | Exérèse (marges infiltrées) | non | non | / | Deuxième intention après récurrence par choix des propriétaires | NR |
| Fibrosarcome maxillaire | non | non | non | non | / | Première intention par avis médical | 8 |
| Hémangiopericytome | non | non | non | non | / | Première intention par avis médical (propriétés angiogéniques de la CM) | 26 |
| Hémangiosarcome cutané | oui | Exérèse large et ablation de côtes | non | non | / | Après chirurgie seule par décision des propriétaires | 56 |
| | oui | Exérèse de la masse puis de sa récurrence | non | non | / | Choix des propriétaires du fait du caractère anxieux de l'animal compliquant les hospitalisations | 53 |
| Hémangiosarcome sous-cutané | oui | Exérèse de masse | 6 séances de doxorubicine 30 mg/m ² | non | / | Deuxième intention après échec du traitement initial standard | 178 |
| Hémangiosarcome splénique | non | Splénectomie | 6 séances de doxorubicine 25 à 30 mg/m ² | non | / | Chemo-switch | 178 |
| | oui | Splénectomie | non | non | / | Après chirurgie seule par choix des propriétaires | 9 |

| | | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| | oui | Splénectomie | 6 séances de doxorubicine à 30 mg/m ² | non | / | Deuxième intention après échec du traitement initial standard | 239 |
| | oui | Splénectomie | Alternance doxorubicine 30 mg/m ² et carboplatine 300 mg/m ² , 2 séance de carboplatine, 5 séances de doxorubicine | non | / | Deuxième intention après échec du traitement initial standard | 185 |
| | non | Splénectomie | 6 séances de doxorubicine 30 mg/m ² | non | / | Chemo-switch | 182 |
| | oui | Splénectomie | non | Non | Toceranib | Après chirurgie seule par choix des propriétaires car pronostic sombre | 28 |
| Léiomyosarcome intestinal | non | Exérèse de la masse | non | non | / | Mise en place après chirurgie seule | 20 |
| Lipome infiltrant | non | 3 exérèses | non | non | / | Choix des propriétaires après 3 exérèses et 3 récurrences | 780 |
| Lymphome à petites cellules claires des zones T de haut grade et de stade III | non | non | protocole L-COP incomplet : arrêt car population lymphoïde de bas grade et passage en CM | non | / | Arrêt de la chimiothérapie DMT au profit d'une CM afin d'agir sur la population lymphomateuse indolente du fait d'une non-observation d'une population lymphomateuse de haut grade | 116 |
| lymphome B diffus à grande cellules de type immunoblastique | oui | non | 1 premier protocole L-COP. Récidive donc nouveau protocole : 1 séance L-asparaginase 400 UI/kg, 4 séances vincristine 0,75 mg/m ² . Nouvel échappement 1 mois plus tard : 1 séance L-asparaginase 400 UI/kg puis 3 séances doxorubicine 1 mg/kg. | non | / | Chemo-switch | 546 |

| | | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-------------------------------------------------------------------------|-----|
| Lymphome cutané épithélioïde T cytotoxique de haut grade de stade 1a | non | Exérèse du lymphome cutané | Protocole COP | non | / | Décision des propriétaires de stopper la chimiothérapie DMT pour la CM | 296 |
| Lymphome des zones marginales de haut grade de stade initial Vb | oui | non | Protocole L-COP mais arrêt car trop d'effets secondaires, reprise d'un L-COP (1 séance de chaque molécule) avant nouvel arrêt et CM | non | / | Echappement de la tumeur et effets secondaires de la chimiothérapie DMT | 91 |
| Lymphome médiastinal à grandes cellules anaplasiques de stade 2 à 3 (+thymome) | oui | non | protocole L-COP mais arrêt car trop d'effets secondaires | non | / | Mauvaise tolérance au traitement DMT malgré une rémission clinique | 120 |
| Masse cardiaque (suspicion hémangiosarcome) | non | non | non | non | / | Choix des propriétaires | 0 |
| Mastocytome cutané | oui | Exérèse de masse | Lomustine 80 mg/m ² en chimio néo-adjuvante en vue de l'exérèse puis 4 séances de vinblastine 1,6 mg/m ² puis 1 séance de lomustine 60 mg/m ² puis lomustine | non | Tocéranib | Deuxième intention après l'échec du traitement initial standard | 204 |
| | NR | non | non | non | / | NR | 51 |
| | oui | non | non | non | / | Première intention par décision des propriétaires | 3 |
| Mastocytome sous-cutané | non | non | 8 séances de vinblastine 2 mg/m ² | non | / | Chemo-switch | 220 |
| | non | Exérèse masse mais marges infiltrées | non | non | / | Deuxième intention après exérèse seule par choix des propriétaires | 145 |
| Mélanome oral | oui | Maxillectomie caudale partielle droite | 5 séances de carboplatine 300 mg/m ² | non | / | Deuxième intention après échec du traitement initial standard | 148 |
| | oui | non | Carboplatine 300 mg/m ² 3 séances | non | / | Association CM/DMT par avis médical | 0 |

| | | | | | | | |
|----------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| | non | non | non | non | / | Première intention par choix des propriétaires (refus d'investiguer cardiopathie) | 35 |
| | NR | oui (marges saines) | non | non | / | Décision des propriétaires après présentation des différentes options | 49 |
| | non | Exérèse de la tumeur en marges infiltrées | non | non | / | Décision des propriétaires après récidive. Impossibilité de réaliser une exérèse et refus de la chimiothérapie DMT | 84 |
| | oui | non | non | non | / | Décision des propriétaires après présentation des différentes options | 0 |
| | non | Hémimandibulectomie | non | non | / | Refus de la radiothérapie par les propriétaires et mise en place de la CM | 64 |
| Mélanome cutané | non | Exérèse du mélanome, en marges saines | non | non | / | Mise en place sur avis médical aux vues des caractéristiques de la tumeur afin de diminuer les risques de métastases | 16 |
| Méningiome psammomateux du sinus frontal | non | oui | non | Non | / | Rejet de la radiothérapie par les propriétaires | 46 |
| Mésothéliome intéressant le péritoine et la plèvre | non | non | Chimiothérapie intra pleurale et intra-abdominale à base de carboplatine puis chimiothérapie DMT : 5 séances de carboplatine à 300 puis 270 mg/m ² . | non | / | Chemo-switch | 157 |
| Ostéosarcome avéré ou fortement suspecté | oui | non | non | non | / | Première intention par avis médical (pronostic sombre) | 0 |
| | oui | Amputation | non | non | / | Après chirurgie seule par choix des propriétaires | 0 |
| | non | Amputation MTD | non | non | / | Après chirurgie seule par choix des propriétaires | 22 |

| | | | | | | | |
|-----------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------|-----|-----|---|-----------------------------------------------------------------|-----|
| | oui | Amputation | non | non | / | Après chirurgie seule par choix des propriétaires | 33 |
| | non | Amputation | non | non | / | Première intention par avis médical (pronostic sombre) | 166 |
| | non | non | non | non | / | Première intention par choix des propriétaires | 44 |
| | oui | non | non | non | / | Première intention par choix des propriétaires | 0 |
| | non | Exérèse (pas d'amputation et récurrence de la tumeur) | non | non | / | Après chirurgie seule et récurrence par choix des propriétaires | 96 |
| | non | non | non | non | / | Première intention par choix des propriétaires | 0 |
| | oui | non | non | non | / | Première intention par choix des propriétaires | 8 |
| | non | non | non | non | / | Première intention par choix des propriétaires | 15 |
| | non | non | non | non | / | Première intention par choix des propriétaires | 7 |
| | BE incomplet | non | non | non | / | Première intention par choix des propriétaires | 55 |
| | non | Hémimandibulectomie | non | non | / | Après chirurgie seule par décision des propriétaires | 57 |
| | non | non | non | non | / | Première intention par choix des propriétaires | 0 |
| | oui | non | non | non | / | Première intention par choix des propriétaires | 0 |
| | non | non | non | non | / | Première intention par avis médical (pronostic sombre) | 0 |
| | oui | non | non | non | / | Première intention par avis médical (pronostic sombre) | 7 |
| Myélome multiple | oui | non | non | Non | / | Première intention par avis médical | 2 |
| Plasmocytome osseux solitaire sécrétant | non | Laminectomie | non | non | / | Mise en place après chirurgie pour raison médicale | 32 |

| | | | | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|--------------------------------------------------------|-----|
| Sarcome des cavités nasales, probablement d'origine osseux, stade 4 | oui | non | non | non | / | Première intention par avis médical (pronostic sombre) | 0 |
| Sarcome des tissus mous | non | non | non | non | / | Première intention car option chirurgicale impossible | 76 |
| | non | non | non | non | / | Première intention par choix des propriétaires | 0 |
| Schwannome de grade III récidivant | oui | Exérèse du schwannome en marges infiltrées | non | non | / | Après chirurgie seule par choix des propriétaires | 209 |
| Synoviosarcome de haut grade + Chemodectome carotidien (découvert à J200 de la CM) | oui | Amputation | 4 séances de doxorubicine 30 mg/m ² | non | / | Chemo-switch | 455 |
| Thymome | non | Exérèse du thymome | non | non | / | Après chirurgie sur avis médical | 109 |
| Tumeur cardiaque (hémangiosarcome cardiaque suspecté) | NR | non | 5 séances de doxorubicine 30 mg/m ² IV + 1 séance de mitoxantrone 5,5 mg/m ² | non | / | Chemo-switch | 105 |
| Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques de grade III | non | Exérèse en marges infiltrées | non | non | / | Après chirurgie seule par décision des propriétaires | 19 |

2. Protocoles de chimiothérapie métronomique utilisés

On retrouve dans le tableau 7 l'ensemble des protocoles de CM initialement mis en place ainsi que les modifications qui ont eu lieu. Initialement, 61 chiens ont reçu une CM à base de cyclophosphamide, 23 une CM à base de chlorambucil, 2 une CM à base de melphalan et un dernier une CM à base d'hydroxy-urée. Les molécules cytotoxiques sont le plus fréquemment et selon les recommandations utilisées en association à des AINS (meloxicam, piroxicam, firocoxib ou carprofène). Cela représente 82 % des cas. On les retrouve également utilisées seules ou associées à des AIS (prednisolone).

Les différents protocoles retrouvés sont donc :

- 2 chiens ont initialement reçu du cyclophosphamide seul à une dose entre 14 et 15 mg/m²/j
- 23 chiens ont initialement reçu du cyclophosphamide à une dose de 11 à 14 mg/m²/j associé à du firocoxib à 4.1-5 mg/kg SID
- 27 chiens ont initialement reçu du cyclophosphamide à une dose de 15 mg/m²/j associé à du piroxicam à 0.3 mg/kg SID
- 5 chiens ont initialement reçu du cyclophosphamide à une dose de 12-15 mg/m²/j associé à du métacam à 0.1 mg/kg SID
- 3 chiens ont initialement reçu du cyclophosphamide à une dose de 15 mg/m²/j associé à de la prednisolone à 1 mg/kg SID ou 1j/2
- 1 chien a initialement reçu du cyclophosphamide à une dose de 11 à 14 mg/m²/j associé à du carprofène à 4 mg/kg SID
- 2 chiens ont initialement reçu du chlorambucil seul à une dose de 4 mg/m²/j
- 6 chiens ont initialement reçu du chlorambucil à une dose entre 4 et 6 mg/m²/j associé à de la prednisolone à 0.25-1 mg/kg SID
- 5 chiens ont initialement reçu du chlorambucil à une dose entre 4 et 6 mg/m²/j associé à du firocoxib à 5 mg/kg SID
- 9 chiens ont initialement reçu du chlorambucil à une dose entre 4 et 6 mg/m²/j associé à du piroxicam à 0.3 mg/kg SID
- 1 chien a initialement reçu du chlorambucil à une dose de 4 mg/m²/j associé à du meloxicam à 0.1 mg/kg
- 1 chien a reçu initialement reçu de l'hydroxy-urée à 30 mg/kg 3 fois par semaine associée à de la prednisolone à 0.5 mg/kg SID
- 2 chiens ont initialement reçu du melphalan à 3.88 mg/m² 1j/2 associé à de la prednisolone à 0.5 mg/kg SID

Tableau 7: Différents protocoles de chimiothérapie métronomique mis en place et résultats en termes de qualité de vie, de Progression Free Interval (PFI) et de survie. Les valeurs entre parenthèses correspondent aux décès non en lien avec le cancer

| Type de cancer | Métastase au moment de l'initiation de la CM | Protocole CM | Qualité de vie après introduction CM | PFI (en jours) | Survie après instauration CM (en jours) | Durée entre diagnostic et décès (en jours) |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|
| Adénocarcinome de la glande salivaire droite | oui | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et meloxicam 0,1 mg/m ² | Dégradation | 12 | 23 | 36 |
| Adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux | oui | Chlorambucil 4,3 mg/m ² PO SID et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID avant récurrence à J81 et arrêt Chlorambucil. Reprise CM à J143 : Cyclophosphamide 15 mg/m ² PO SID et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID, récurrence et arrêt à J333 Reprise CM à J 365 : Melphalan 7 mg/m ² PO SID pendant 5j puis pause de 16j et piroxicam 0,3 mg/Kg PO SID. | Amélioration EG mais apparition de l'adénocarcinome à droite à J60 et récurrence à gauche à J333 | 60 pour la 1ère CM ; 171 pour la 2ème CM, NR pour la 3ème (exérèse en marges atteintes) | >547 | >583 |
| | oui | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID | Dégradation | 0 | 7 | 110 |
| Adénocarcinome des glandes péri-anales | Probable (pas de BE) | Cyclophosphamide 15mg/m ² et firocoxib 5 mg/kg SID | EG stable malgré progression tumorale à J70 | 70 | (208) | (331) |
| Adénocarcinome mammaire | oui | Chlorambucil 4 mg/m ² | Stable | 203 | 244 | 400 |
| | oui | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et piroxicam 0,4 mg/kg PO SID | Stable | 17 | 17 | 38 |
| Adénocarcinome pulmonaire | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et piroxicam 0,3 mg/kg | Stable | 115 | 122 | 222 |
| | oui | Chlorambucil 6 mg/m ² et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID | Stable jusqu'à J85 puis dégradation | 85 | 235 | 260 |
| Carcinome | oui | Cyclophosphamide 12,7 mg/m ² et firocoxib 4,1 mg/kg PO SID | Rémission partielle jusqu'à J69 | 69 | 76 | 101 |

| | | | | | | |
|------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----|-------|-------|
| Carcinome amygdalien adéno-squameux | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² PO 1j/2 et piroxicam 0,3 mg/kg PO 1j/2 en alternance avec toceranib . Remplacement du cyclophosphamide par du chlorambucil 4,7 mg/m ² PO 1j/2 à J127 | Stable mais récidive à distance à J730 | 730 | 1059 | 1094 |
| Carcinome des cellules transitionnelles de la vessie | NR | Chlorambucil 6 mg/m ² et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID | NR | NR | 31 | 31 |
| | non | Chlorambucil 4 mg/m ² et piroxicam 0,3 mg/kg SID puis 1j/2 (suite azotémie à J233) | Stable jusqu'à J75 où on observe une progression locale malgré bon EG | 75 | 708 | 1141 |
| | non | Chlorambucil 4 mg/m ² SID et firocoxib 5 mg/kg SID; arrêt du chlorambucil à J231 et firocoxib 1 jour sur 2 (souhait propriétaire) | Amélioration | 545 | 596 | 884 |
| Carcinome épidermoïde de la cavité orale | non | Cyclophosphamide 12 mg/m ² et métacam 0,1 mg/kg PO SID | Stable jusqu'à J53 | 53 | >160 | >180 |
| | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et firocoxib 5 mg/kg | Amélioration | 60 | (71) | (150) |
| | oui | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et firocoxib 5mg/kg SID | Amélioration | 335 | 407 | 709 |
| | non | Chlorambucil 6 mg/m ² et firocoxib 5 mg/kg PO SID | Amélioration | 69 | 106 | 113 |
| Carcinome indifférencié de la cavité buccale | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID | Stable | 37 | 98 | 98 |
| Carcinome mammaire de grade 3 | oui | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et piroxicam 0,3 mg/kg SID | Stable | 300 | (300) | (871) |
| Carcinome ou adénocarcinome d'origine thyroïdienne | doute | Chlorambucil 4 mg/m ² SID et firocoxib 5 mg/kg SID | Amélioration | 53 | 63 | 63 |
| carcinome pulmonaire primitif bronchio-alvéolaire | oui | Cyclophosphamide et firocoxib 5 mg/kg PO SID | Stable | 60 | (60) | (788) |

| | | | | | | |
|---------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----|-------|-------|
| Carcinome transitionnel nasal | non | Cyclophosphamide 14 mg/m ² PO SID | Stable malgré progression tumeur à J60 | 100 | 428 | 1535 |
| Chondrosarcome nasal | oui | Chlorambucil 4 mg/m ² PO SID Piroxicam 0,3 mg/kg PO SID remplacé par de la prednisolone au bout de 5 mois | Stable | 185 | (245) | (860) |
| | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et firocoxib 5 mg/kg | Stable | 50 | (50) | (148) |
| Circumanalome malin | non | Chlorambucil 4 mg/kg et meloxicam 0,1 mg/kg PO SID | Rémission | / | NR | >359 |
| Fibrosarcome maxillaire | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et firocoxib 5mg/kg SID | Stable | 115 | 122 | 130 |
| Hémangiopéricytome | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et piroxicam 0,3 mg/kg SID | Stable | 150 | (200) | (226) |
| Hémangiosarcome cutané | oui | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et carprofène 4 mg/kg PO SID | Stable puis dégradation et récidence | 114 | 114 | 170 |
| | oui | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et meloxicam 0,1 mg/m ² . Arrêt à J318 pour chlorambucil 6 mg/m ² et firocoxib 4,8 mg/kg PO SID + tocéranib . A J515 maintien uniquement du tocéranib et firocoxib | Stable mais récidence de la masse à J515 | 318 | >515 | >568 |
| Hémangiosarcome sous-cutané | oui | Chlorambucil 4 mg/m ² SID et piroxicam 2,5 mg/kg SID, arrêt au bout de 15j car début d'IR | Stable | NR | (55) | (233) |
| Hémangiosarcome splénique avéré ou suspecté | non | Chlorambucil 4 mg/m ² SID et piroxicam 0,3 mg/kg . Arrêt au bout de 6 mois car effets secondaires | Stable | 365 | (365) | (543) |
| | oui | Cyclophosphamide 12,4 mg/m ² et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID | Stable | 178 | 180 | 189 |
| | oui | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et firocoxib 5 mg/kg PO SID | Dégradation | 0 | 24 | 263 |

| | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------|-----|
| | oui | Cyclophosphamide 12,5 mg/m ² et firocoxib 5 mg/kg | Stable | 42 | 43 | 228 |
| | non | Piroxicam 0,3mg/kg PO SID et cyclophosphamide 15 mg/m ² PO SID | Stable | 8 | 8 | 190 |
| | oui | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et firocoxib 5 mg/kg | Stable | 63 | 117 | 145 |
| Léomyosarcome intestinal | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID | Rémission clinique | / | NR | NR |
| Lipome infiltrant | non | Chlorambucil 4 mg/m ² puis 3 mg/m ² au bout de 2 mois et prednisolone 0,25 mg/kg PO BID puis 1,5 mg/kg/j au bout de 2 mois | Stable | 90 | 103 | 883 |
| Lymphome à petites cellules claires des zones T de haut grade et de stade III | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et prednisolone 1 mg/kg PO SID | Amélioration puis stabilisation de la maladie | 531 | Début 10/01/17 et arrêt 532j plus tard. Toujours vivant aujourd'hui | NR |
| lymphome B diffus à grande cellules de type immunoblastique | oui | Chlorambucil 4 mg/m ² et prednisolone 1 mg/kg SID puis 1 jour sur 2 | Rémission clinique jusqu'à J91 puis récurrence et échappement à toutes les chimiothérapies entreprises | 91 | 191 | 737 |
| Lymphome cutané épithéliotrope T cytotoxique de haut grade de stade 1a | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et prednisolone 1 mg/kg PO 1j/2 | Dégradation | NR | 197 | 493 |
| Lymphome des zones marginales de haut grade de stade initial Vb | oui | Chlorambucil 4 mg/m ² et prednisolone 1 mg/kg PO SID | Stable | 15 | 15 | 106 |

| | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------|
| Lymphome médiastinal à grandes cellules anaplasiques de stade 2 à 3 (+thymome) | oui | Chlorambucil 6mg/m ² et prednisolone 1 mg/kg SID puis 1j/2 à partir de J201 -> début 19 juillet | Rémission clinique avant récurrence | 235 | 351 | 471 |
| Masse cardiaque (suspicion hémangiosarcome) | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID | EG stable mais réapparition de signes cliniques après 3 mois | 93 | Toujours vivant (>310) | >310 |
| Mastocytome cutané | oui | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et tocéranib | Dégradation | 0 | 30 | 234 |
| | NR | Chlorambucil 4 mg/m ² un jour sur deux et Prednisolone 1 mg/kg SID. Arrêt au bout de 6 mois par les propriétaires | Amélioration pendant 5 mois puis récurrence | 150 | 338 | 389 |
| | oui | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et prednisolone 1 mg/kg PO SID. J40 : Arrêt cyclophosphamide pour lomustine 2,45 mg/m ² | Dégradation sous cyclophosphamide. Amélioration EG et régression masses sous lomustine avant échappement à J99 | 99 (pour la lomustine) | 520 | 523 |
| Mastocytome sous-cutané | non | Chlorambucil 4 mg/m ² SID puis 1 jour sur 2 à partir de J86 et Prednisolone 0,65 mg/kg un jour sur trois (arrêt cortico à J86) | Rémission complète | / | >640 | NR |
| | non | Chlorambucil 4 mg/m ² SID | Stable (dégradation suite hépatopathie pas en lien avec la tumeur) | / | 305 | 450 |
| Mélanome oral | oui | Cyclophosphamide et firocoxib 5 mg/kg (après nouvelle récurrence) | Stable puis dégradation | 80 | 114 | 262 |
| | oui | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et piroxicam 12 mg/kg puis meloxicam 0,1 mg/kg (en association à la chimiothérapie DMT) | stable jusqu'à J153 | 153 | 317 | 317 |

| | | | | | | |
|----------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------|-------|
| | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et firocoxib 5 mg/kg PO SID + toceranib 4 fois par semaine. Ajout auto-vaccin expérimental à J43 | Stable jusque'à J43 puis maladie progressive avec retentissement EG puis de nouveau stabilisée par l'ajout de l'auto-vaccin | 43 | (182) | (217) |
| | NR | Cyclophosphamide 15 mg/m ² puis chlorambucil 6 mg/m ² à J84 + firocoxib 5 mg/kg PO SID | Rémission | / | 1415 | 1464 |
| | non | Chlorambucil 4,5 mg/m ² PO SID et firocoxib 4,3 mg/kg PO SID | Stable puis dégradation à partir de J102 | 102 | >299 | >383 |
| | oui | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et meloxicam 0,1 mg/m ² | Dégradation de l'EG progressive et apparition de nodules pulmonaires à J63 | 63 | (85) | (85) |
| | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² remplacé par du chlorambucil 0,1 mg/kg à J189 et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID remplacé par du meloxicam 0,1 mg/kg à J30 remplacé par du firocoxib 4,8 mg/kg à J189 | Très bonne, pas de récurrence ni de métastase. Mais observation de plusieurs masses à J484 | 484 | 619 | 683 |
| Mélanome cutané | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID | Amélioration | >787 | Début le 06/03/2019, toujours en vie | NR |
| Méningiome psammomateux du sinus frontal | non | Hydroxy-urée 30 mg/kg trois fois par semaine, prednisolone 0,5 mg/kg SID puis firocoxib 5 mg/kg SID à partir de J34 car douleurs articulaires puis hydroxy-urée seule | Rémission clinique | / | NR Début 11 janvier 2016 | NR |
| Mésothéliome intéressant le péritoine et la plèvre | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² puis chlorambucil 4 mg/m ² à J70 et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID. Arrêt à J91 puis prise en charge palliative par firocoxib 4,7 mg/kg | Stable jusqu'à J70 (ascite) --> changement protocole mais progression de la tumeur, arrêt à J91 puis gestion palliative | 70 | 221 | 378 |

| | | | | | | |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------|-----------------|-----|
| Ostéosarcome avéré ou fortement suspecté | oui | Cyclophosphamide 15 mg/m ² , firocoxib 5 mg/kg | Dégradation | 0 | 30 | 30 |
| | oui | Chlorambucil 2,8 mg PO SID et piroxicam 0,2 mg/kg PO SID ; remplacement du piroxicam par de la prednisolone 0,25 mg/kg PO BID à J15 | Stable | 33 | 35 | 35 |
| | non mais découverte un mois après d'où augmentation des doses | Chlorambucil 2 mg/m ² PO SID puis 4mg/m ² au bout de 3 semaines car probable métastase pulmonaire et remplacé par du cyclophosphamide 15 mg/m ² PO SID à J35 et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID remplacé par de la prednisolone 0,5 mg/kg PO SID à J120 | Stable pendant 4 mois puis dégradation suite à récidence | 130 | 148 | 170 |
| | oui | Cyclophosphamide 0,5 mg/kg SID et firocoxib 5 mg/kg SID | Stable | 140 | 150 | 183 |
| | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et piroxicam 0,3 mg/kg SID | Amélioration | 0 | 23 | 189 |
| | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² puis chlorambucil 4 mg/m ² à partir de J306 et piroxicam 0,3 mg/kg SID arrêté à J360 car douleur abdominale crâniale | Amélioration | 370 | 433 | 477 |
| | oui | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et piroxicam 0,3 mg/kg SID | Stable | 194 | 209 | 209 |
| | non | Chlorambucil 4 mg/m ² et firocoxib 5 mg/kg PO SID | Amélioration | Sans objet | 273 | 369 |
| | non | Cyclophosphamide 0,38 mg/kg PO SID et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID | Amélioration | 0 | Toujours en vie | / |

| | | | | | | |
|------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----|-------|-------|
| | oui | Cyclophosphamide 15mg/m ² puis chlorambucil 4,4 mg/m ² à J146, piroxicam 0,3 mg/kg | Amélioration sous traitement | / | (254) | (262) |
| | non | Cyclophosphamide 11mg SID et firocoxib 5 mg/kg SID + toceranib à J93 70 mg 3 jours par semaine | Amélioration jusqu'à J93 | 93 | 143 | 158 |
| | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et firocoxib 5 mg/kg | Stable | 159 | 202 | 209 |
| | BE incomplet | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et piroxicam 0,3 mg/kg puis meloxicam 0,1 mg/kg à partir de J28 | Stable puis progression de la maladie à partir de J57 | 57 | (165) | (220) |
| | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² PO SID et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID | Stable | 154 | 207 | 264 |
| | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et firocoxib 5 mg/kg PO SID. Transition vers piroxicam 0,3 mg/kg à J41. Reprise firocoxib à J55. Reprise piroxicam à J131. Changement pour du chlorambucil 4 mg/m ² à J166 | Stable jusqu'à J41 où on objective une progression de la boiterie | 341 | 451 | 451 |
| | oui | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et firocoxib 5 mg/kg | Stable | 0 | 58 | 58 |
| | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID | Stable puis dégradation | 36 | 42 | 42 |
| | oui | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et firocoxib 5 mg/kg | Stable | 0 | 12 | 19 |
| Myélome multiple | oui | Melphalan et prednisolone à doses dégressives mais échappement et passage à chlorambucil 0,2 mg/kg/j et prednisolone 0,5 mg/kg/j puis 1 mg/kg | Amélioration jusqu'à échappement à J60 | 60 | 776 | 778 |

| | | | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------|------|
| Plasmocytome osseux solitaire sécrétant | non | Melphalan 3,88 mg/m ² PO 1j/2 et prednisolone 0,5 mg/kg PO SID. Substitution melphalan par chlorambucil 0,2 mg/kg PO SID à J14 | Amélioration de l'état clinique malgré une hypergammaglobulinémie persistante puis dégradation EG à J77 | 77 | 80 | 112 |
| Sarcome des cavités nasales, probablement d'origine osseux, stade 4 | oui | Cyclophosphamide 15 mg/kg et firocoxib 5 mg/kg | Amélioration | 11 | 25 | 25 |
| Sarcome des tissus mous | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID | Stable | 0 | 263 | 339 |
| | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² + meloxicam 0,1 mg/kg PO SID | Stable | 114 | 169 | 169 |
| Schwannome de grade III récidivant | oui | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID. Remplacement piroxicam par prednisolone 0,5 mg/kg PO SID à J155 | Stable jusqu'à récurrence locale à J70 | 70 | 175 | 384 |
| Synoviosarcome de haut grade + chémodectome carotidien (découvert à J200 de la CM) | oui | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et firocoxib 5 mg/kg PO SID | Stable | 900 | Début 26/07/2016, toujours vivant | / |
| Thymome | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² (diminution à 13 mg/m ² à J29) et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID | Stable puis dégradation | 181 | 203 | 312 |
| Tumeur cardiaque (hémangiosarcome cardiaque de stade II suspecté) | NR | Cyclophosphamide 15 mg/m ² PO SID et firocoxib 5 mg/kg PO SID. Remplacement à J42 par du chlorambucil 6 mg/m ² | Stabilité de la masse cardiaque jusqu'à J554, OAP cardiogénique à J734 | 554 | 1160 | 1265 |
| Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques de grade III | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² PO SID et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID. Arrêt cyclophosphamide pour chlorambucil 4 mg/m ² à J164 et arrêt à J185 car manque d'efficacité | Stable | 60 | 200 | 219 |

3. Résultats généraux sur l'ensemble des cas

A. Efficacité

a. PFI médian

Le premier objectif de cette étude rétrospective était d'évaluer l'efficacité de la CM. Comme dans certaines études décrites dans les chapitres précédents, la diversité des tumeurs, tant en termes de nature que d'agressivité, empêche de calculer une médiane de survie globale (Tripp et al. 2011). Un des paramètres qui va nous permettre de mesurer l'efficacité de la CM sera donc le PFI et en particulier le PFI médian. Les valeurs de PFI individuels, lorsqu'ils ont un sens, sont indiquées dans le tableau 7.

Les données pour le PFI ont pu être obtenues pour 66 chiens sur 87. Les animaux présentant une rémission, ceux dont le cancer n'a jamais cessé de progresser ou ceux décédés d'une cause non liée au cancer ont été exclus du jeu de données. Les résultats concernant le PFI sont présentés dans la figure 19. Le PFI médian est donc de 96 jours [8-365].

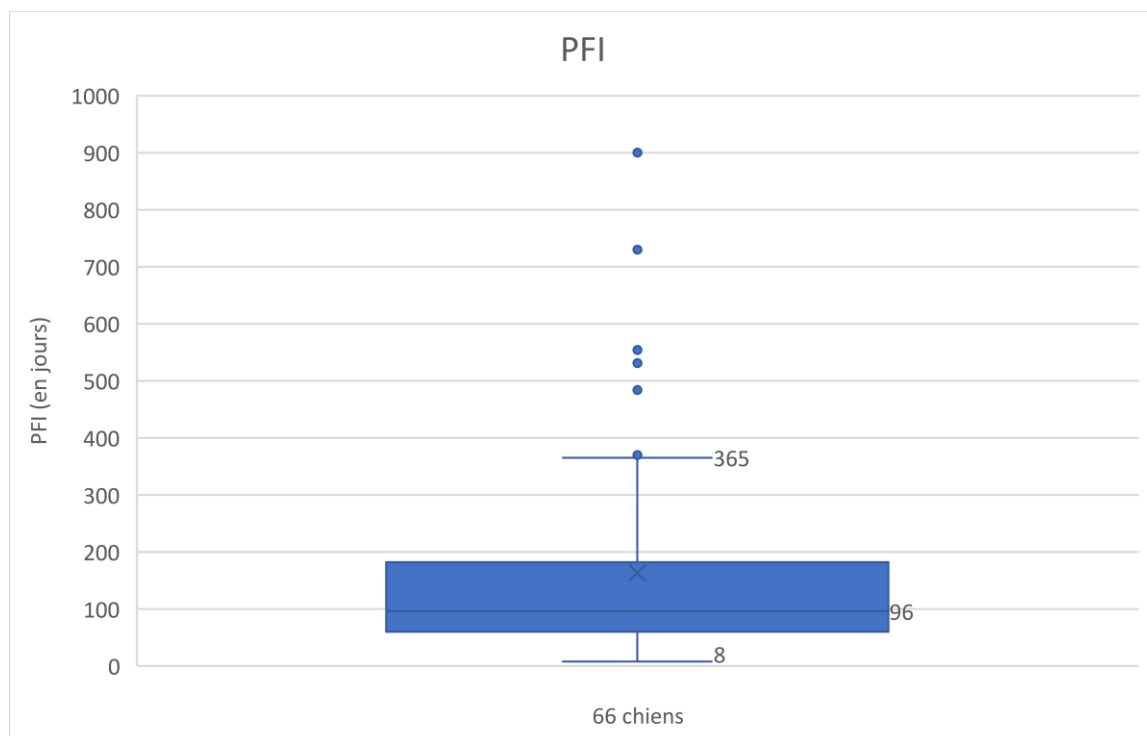


Figure 19: Diagramme en boîte des PFI des animaux pour lesquels elle est interprétable

b. Qualité de vie après instauration de la chimiothérapie métronomique

Une autre évaluation possible de l'efficacité de la chimiothérapie est l'évaluation de la qualité de vie des patients recevant la CM. Cette dernière a pu être réalisée à partir des comptes rendus du CHUVAC ou des vétérinaires traitants pour 86/87 chiens. Encore une fois les données sont présentées dans le tableau 7.

Ainsi pour 19 des chiens (22%) pris en charge on note une amélioration de la qualité de vie et de l'état général après la mise en place de la CM. À noter que cette dernière n'était parfois que transitoire avant une récurrence de la maladie. Une stabilisation de la maladie et de l'état général du patient est observée chez 51 des 86 chiens (60%). Encore une fois cette stabilité n'est parfois que transitoire.

Une rémission clinique partielle est observée chez 1 chien durant 69j et une rémission clinique complète est observé chez 7 chiens (8%), cependant deux de ces rémissions ne seront que temporaires.

Enfin, une dégradation de l'état général ou une progression de la tumeur est mise en évidence chez 8 chiens (9%) malgré la mise en place de la CM. Ces différents résultats sont synthétisés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Évolution de l'état général des chiens après mise en place du traitement métronomique (n=86)

| Évolution de l'état général | Total |
|------------------------------------|--------------|
| Amélioration | 19 (22%) |
| Rémission complète | 7 (8%) |
| Rémission partielle | 1 (1%) |
| Stabilisation | 51 (60%) |
| Dégradation | 8 (9%) |

B. Toxicité

Un second objectif de l'étude était d'évaluer la tolérance à la CM, et *de facto* la toxicité de cette dernière. Afin de la mesurer nous avons établi trois catégories de toxicité : une toxicité vésicale, directement liée au cyclophosphamide, une toxicité digestive et une toxicité hématologique. Une toxicité d'au moins un de ces trois types a été observée chez 40 chiens sur 87 (46%). Lorsque cela est possible et que les données de grade manquent dans le dossier, ces toxicités sont gradées d'après les documents du VCOG (*vide supra*). (Veterinary Cooperative Oncology Group (VCOG) 2016)

En ce qui concerne la toxicité vésicale, on observe une cystite hémorragique stérile chez 13/61 chiens recevant du cyclophosphamide, soit 21.3%. Celle-ci apparaît en moyenne après 167 jours de traitement (intervalle de confiance à 95% [106-228]). Les signes sont de grade 1 pour 6 chiens et de grade 2 pour les 7 chiens restants. À noter qu'un quatorzième chien a présenté de la PUPD associée à de l'hématurie mais ces signes peuvent aussi être la

conséquence du carcinome des cellules transitionnelles de la vessie dont il était atteint. Chez 10 de ces chiens, l'apparition des signes cliniques a induit un changement de molécule.

26 chiens (30%) ont présentés des signes de toxicité digestive, bien que pour l'un d'entre eux ces signes peuvent être imputables à un mégaoesophage et pour un second ils peuvent être associés à une pancréatite. Pour 17 chiens, les signes consistent en des diarrhées ou des vomissements de grade 1 ou 2. Parmi ces 17 chiens, l'un deux a présenté par la suite des diarrhées de grade 3. 7 chiens ont présentés des signes de toxicité digestive mais leur grade n'a pas été mesuré. Enfin, un animal a présenté des saignements digestifs et un dernier a présenté une anorexie et de l'hémochézie. À noter que le changement d'AINS chez 4 chiens, ainsi que l'arrêt des AINS chez deux autres, ont permis de diminuer les signes cliniques. 1 chien a nécessité l'arrêt de la CM à cause des signes digestifs.

Quant à la toxicité hématologique, elle est observée chez 14 patients, soit 16% de l'effectif. Trois chiens ont présenté une neutropénie de grade 1, 2 recevant du chlorambucil et un recevant du cyclophosphamide. Un cas de thrombopénie de grade 1 et un cas d'anémie de grade 1 sont décrits, les deux chez des chiens pris en charge par du chlorambucil. 4 cas de leucopénie, dont une s'aggravant, de grade non renseigné sont décrits chez des chiens recevant du cyclophosphamide. Un chien traité au melphalan a présenté une thrombopénie de grade 4 associée à une leucopénie de grade 1. Un chien recevant du chlorambucil a présenté une thrombopénie et une anémie de grade 4 ainsi qu'une leucopénie de grade 1. Un chien a présenté une neutropénie importante motivant l'arrêt de la CM. Pour le chien de l'étude atteint de myélome multiple, une anémie, une leucopénie avec neutropénie et une thrombopénie étaient présentes avant la mise en place de la chimiothérapie métronomique et dues au cancer. Elles se sont cependant aggravés à la suite du traitement. Enfin un dernier chien présentait une leucopénie persistante avant le traitement qui s'est maintenue pendant la CM.

L'ensemble de ces informations est synthétisée dans le tableau 9 (*vide infra*).

Tableau 9 : Toxicité vésicale, hématopoïétique et digestive pour les 26 chiens en ayant présentés des signes ; CHS = Cystite Hémorragique Stérile

| Type de cancer | Métastase au moment de l'initiation de la CM | Protocole CM | ES vessie | ES digestif | ES MOH et sang |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adénocarcinome des glandes apocrines des sacs anaux | oui | Chlorambucil 4,3 mg/m ² PO SID et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID avant récidence à J81 et arrêt Chlorambucil. Reprise CM à J143 : Cyclophosphamide 15 mg/m ² PO SID et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID, récidence et arrêt à J333 Reprise CM à J 365 : Melphalan 7 mg/m ² PO SID pendant 5j puis pause de 16j et piroxicam 0,3 mg/Kg PO SID. | non | Diarrhée de grade 1 puis de grade 3 (reliée à l'évolution de la tumeur plus qu'à la CM) et vomissement de grade 1 sous cyclophosphamide | thrombopénie de grade 4 et leucopénie de grade 1 (melphalan) |
| Adénocarcinome mammaire | oui | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et piroxicam 0,4 mg/kg PO SID | non | Vomissements de grade 2 | non |
| Adénocarcinome pulmonaire | oui | Chlorambucil 6 mg/m ² et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID | non | Saignements digestifs à J14 | non |
| Carcinome | oui | Cyclophosphamide 12,7 mg/m ² et firocoxib 4,1 mg/kg PO SID | CHS de grade 1 | Vomissements de grade inconnu | non |
| Carcinome amygdalien adéno-squameux | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² PO 1j/2 et piroxicam 0,3 mg/kg PO 1j/2 en alternance avec toceranib . Remplacement du cyclophosphamide par du chlorambucil 4,7 mg/m ² PO 1j/2 à J127 | CHS de grade 2 à J127 (cyclophosphamide) | non | Thrombopénie de grade 4, leucopénie de grade 1 et anémie de grade 4 (chlorambucil et toceranib) |
| Carcinome des cellules transitionnelles de la vessie | non | Chlorambucil 4 mg/m ² et piroxicam 0,3 mg/kg SID puis 1j/2 (suite azotémie à J233) | PUPD, hématurie (à relier à la tumeur ?) | Diarrhées de grade 1 | Anémie régénérative hypochrome de grade 1 |

| | | | | | |
|------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------|------------------------|
| | non | Chlorambucil 4 mg/m ² SID et firocoxib 5 mg/kg SID; arrêt du chlorambucil à J231 et firocoxib 1 jour sur 2 (souhait propriétaire) | non | Vomissements de grade 1 | non |
| Carcinome épidermoïde de la cavité orale | non | Cyclophosphamide 12 mg/m ² et métacam 0,1 mg/kg PO SID | non | Diarrhées de grade 1-2 | non |
| Carcinome mammaire de grade 3 | oui | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et piroxicam 0,3 mg/kg SID | non | non | Leucopénie persistante |
| Chondrosarcome nasal | oui | Chlorambucil 4 mg/m ² PO SID Piroxicam 0,3 mg/kg PO SID remplacé par de la prednisolone au bout de 5 mois | non | diarrhée par intermittence de grade inconnu | non |
| | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et firocoxib 5 mg/kg | non | 1 épisode de diarrhée de grade 1-2 | non |
| Circumanalome malin | non | Chlorambucil 4 mg/kg et meloxicam 0,1 mg/kg PO SID | Non | épisodes de diarrhée et vomissements de grade inconnu | non |
| Hémangiosarcome cutané | oui | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et meloxicam 0,1 mg/m ² . Arrêt à J318 pour chlorambucil 6 mg/m ² et firocoxib 4,8 mg/kg PO SID + tocéranib . A J515 maintien uniquement du tocéranib et firocoxib | CHS de grade 2 à J318 | non | Neutropénie |
| Hémangiosarcome splénique | non | Chlorambucil 4 mg/m ² SID et piroxicam 0,3 mg/kg . Arrêt au bout de 6 mois car effets secondaires | non | Diarrhées et vomissements de grade inconnu | non |
| | oui | Cyclophosphamide 12,5 mg/m ² et firocoxib 5 mg/kg | non | Diarrhée de grade 1 | non |
| Léiomyosarcome intestinal | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID | non | Diarrhée et vomissements de grade 1 | non |

| | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Lymphome à petites cellules claires des zones T de haut grade et de stade III | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et prednisolone 1 mg/kg PO SID | non | non | Leucopénie discrète |
| Lymphome médiastinal à grandes cellules anaplasiques de stade 2 à 3 (+thymome) | oui | Chlorambucil 6mg/m ² et prednisolone 1 mg/kg SID puis 1j/2 à partir de J201 -> début 19 juillet | non | Régurgitations/Vomissements (en lien avec mégaoesophage) | non |
| Masse cardiaque (suspicion hémangiosarcome) | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID | CHS de grade 2 (cyclophosphamide) | Vomissements de grade 1 | non |
| Mastocytome cutané | NR | Chlorambucil 4 mg/m ² un jour sur deux et Prednisolone 1 mg/kg SID. Arrêt au bout de 6 mois par les propriétaires | non | non | Leucopénie persistante (mais présente avant la CM) |
| Mastocytome sous-cutané | non | Chlorambucil 4 mg/m ² SID | non | non | Neutropénie de grade 1 et leucopénie associée |
| Mélanome oral | oui | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et piroxicam 12 mg/kg puis meloxicam 0,1 mg/kg (en association à la chimiothérapie DMT) | non | Diarrhée de grade 2 | non |
| | NR | Cyclophosphamide 15 mg/m ² puis chlorambucil 6 mg/m ² à J84 + firocoxib 5 mg/kg PO SID | CHS de grade 2 à J84 | non | non |
| | non | Chlorambucil 4,5 mg/m ² PO SID et firocoxib 4,3 mg/kg PO SID | non | non | Thrombopénie de grade 1 |
| | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² remplacé par du chlorambucil 0,1 mg/kg à J189 et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID remplacé par du meloxicam 0,1 mg/kg à J30 remplacé par du firocoxib 4,8 mg/kg à J189 | CHS de grade 1 à J189 | Anorexie, vomissements et diarrhées de grade 1 | non |
| Mélanome cutané | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID | CHS de grade 2 à J264 | Vomissements de grade 2 | non |

| | | | | | |
|----------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|--------------------------------|
| Mésothéliome intéressant le péritoine et la plèvre | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² puis chlorambucil 4 mg/m ² à J70 et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID. Arrêt à J91 puis prise en charge palliative par firocoxib 4,7 mg/kg | non | Vomissements de grade 1 | non |
| Ostéosarcome avéré ou fortement suspecté | oui | Cyclophosphamide 15 mg/m ² , firocoxib 5 mg/kg | non | Vomissements de grade 2 | non |
| | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² puis chlorambucil 4 mg/m ² à partir de J306 et piroxicam 0,3 mg/kg SID arrêté à J360 car douleur abdominale crâniale | CHS de grade 2 à J306 | non | non |
| | non | Chlorambucil 4 mg/m ² et firocoxib 5 mg/kg PO SID | non | non | neutropénie de grade 1 |
| | non | Cyclophosphamide 0,38 mg/kg PO SID et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID | non | Diarrhées et vomissements de grade inconnu | non |
| | oui | Cyclophosphamide 15mg/m ² puis chlorambucil 4,4 mg/m ² à J146, piroxicam 0,3 mg/kg | CHS de grade 1 à J146 | non | non |
| | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et firocoxib 5 mg/kg | non | Diarrhée de grade inconnu | discrète leucopénie |
| | BE incomplet | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et piroxicam 0,3 mg/kg puis meloxicam 0,1 mg/kg à partir de J28 | non | 2 épisodes de diarrhée de grade 1-2 | non |
| | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² PO SID et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID | CHS grade 1 | non | neutropénie de grade 1 |
| | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et firocoxib 5 mg/kg PO SID. Transition vers piroxicam 0,3 mg/kg à J41. Reprise firocoxib à J55. Reprise piroxicam à J131. Changement pour du chlorambucil 4 mg/m ² à J166 | CHS de grade 2 à J166 | non | Leucopénie légère puis modérée |

| | | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Myélome multiple | oui | Melphalan et prednisolone à doses dégressives mais échappement et passage à chlorambucil 0,2 mg/kg/j et prednisolone 0,5 mg/kg/j puis 1 mg/kg | Non | Non | Leucopénie de grade 1, Thrombopénie de grade 2(chlorambucil) |
| Synoviosarcome de haut grade + chémodectome carotidien (découvert à J200 de la CM) | oui | Cyclophosphamide 15 mg/m ² et firocoxib 5 mg/kg PO SID | non | Diarrhées de grade 1 initialement puis aggravation dans la 4ème année de CM | non |
| Thymome | non | Cyclophosphamide 15 mg/m ² (diminution à 13 mg/m ² à J29) et piroxicam 0,3 mg/kg PO SID | CHS de grade 1 à J29 | Vomissements, diarrhées de grade 1 | non |
| Tumeur cardiaque (hémaniosarcome cardiaque de stade II suspecté) | NR | Cyclophosphamide 15 mg/m ² PO SID et firocoxib 5 mg/kg PO SID. Remplacement à J42 par du chlorambucil 6 mg/m ² | CHS de grade 1 à J42 | Anorexie, hémochézie (pancréatite) | non |

4. Étude particulière des 18 ostéosarcomes

Au sein de l'effectif 18 chiens présentent un ostéosarcome ou sont fortement suspectés d'en présenter un. Six chiens sur 18 ont subi une exérèse chirurgicale de la tumeur ou une amputation avant la mise en place de la CM. Aucun n'a reçu de chimiothérapie DMT avant la mise en place de la CM.

Le PFI médian des chiens atteints d'ostéosarcome pour lesquels il est pertinent de le calculer, *i.e.* 11 animaux, est de 140j [33-370] (voir figure 20). En effet un chien a vu son état se dégrader même après mise en place de la CM et 6 chiens ont vu leur tumeur progresser malgré une amélioration de leur état général et une diminution de l'état algique.

Dix-sept chiens sont décédés à la fin de cette étude. À la suite du traitement 6 chiens ont vu leur état s'améliorer, 11 ont vu leur état se stabiliser et un dernier a montré une aggravation de son état général.

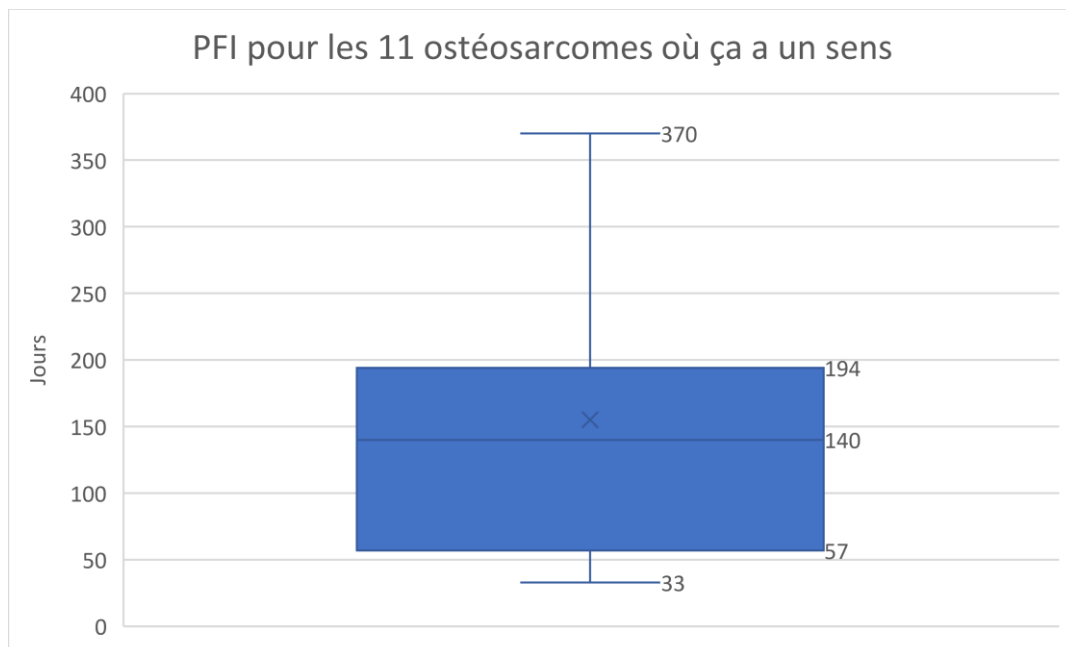


Figure 20: Diagramme en boîte PFI pour les 11 chiens atteints d'ostéosarcome évaluables

La médiane de survie des chiens décédés de causes liées au cancer (15/18) est de 183 jours [19-477].

Sur les 15 chiens dont la survie totale est mesurable, 12 ont initialement reçu du cyclophosphamide pour une médiane de survie de 186 jours [100-272] et 3 ont initialement reçu du chlorambucil pour une médiane de survie de 170 jours [35-369]. Ces deux médianes ne sont pas significativement différentes d'après le test bilatéral de la somme des rangs de Mann-Witney-Wilcoxon ($p=0.94$).

Les chiens présentant des métastases au moment de la mise en place de la CM ont une médiane de survie inférieure à ceux n'en présentant pas : 46.5 jours [19-209] contre 209

jours [42-477] (*vide infra* figure 21). Le test bilatéral de la somme des rangs de Mann-Witney-Wilcoxon montre que ces médianes sont significativement différentes ($p < 0.05$).

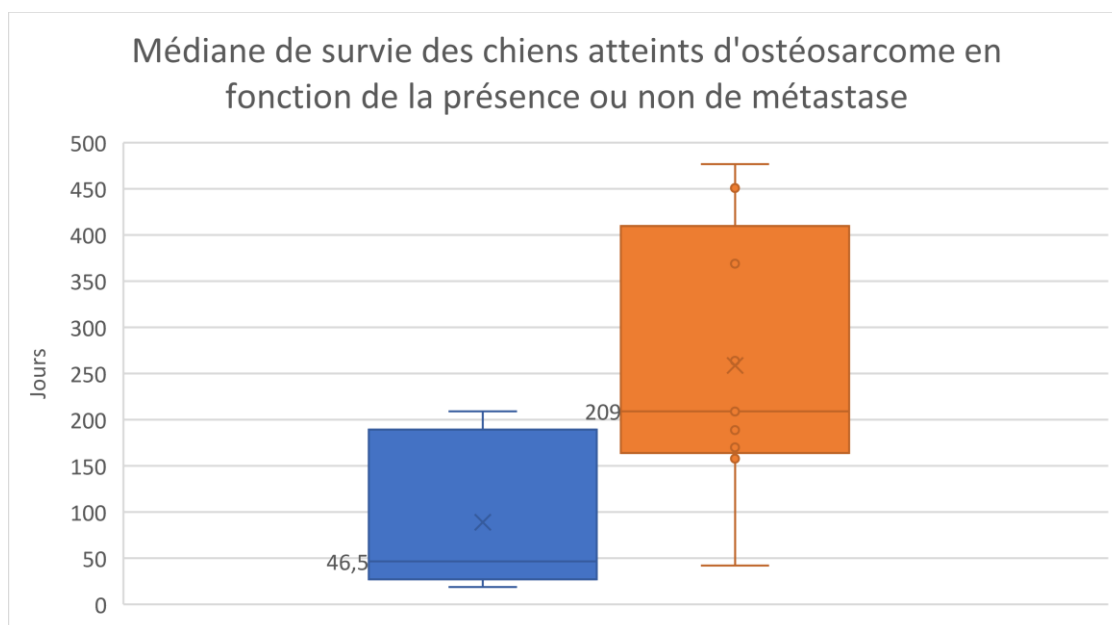


Figure 21 : Diagramme en boîte des médiane de survie en fonction de la présence (gauche) ou absence (droite) de métastases au moment de la mise en place de la CM

5. Étude particulière de 6 hémangiosarcome splénique

Cinq chiens sont atteints d'un hémangiosarcome histologiquement identifié, et un animal présente une masse splénique fortement suspecté d'être un hémangiosarcome à l'imagerie médicale. Les 6 sont donc inclus dans ce paragraphe. (voir tableau 7). À la fin de l'étude, les 6 chiens sont décédés, mais l'un d'entre eux est mort d'un SDTE.

Tous ont subi une splénectomie. Elle est suivie d'une chimiothérapie DMT pour 4 d'entre eux. Quatre chiens ont reçu une chimiothérapie DMT avant la mise en place de la CM. Pour deux d'entre eux la CM est mise en place au sein d'un protocole « chemo-switch » et pour les deux restants elle est mise en place après échec du traitement initial standard. Les protocoles de CM étaient à base de cyclophosphamide pour 4 chiens et à base de chlorambucil pour les 2 chiens restants. Un chien a vu la maladie s'aggraver malgré la mise en place de la CM, cependant cette dernière a été mise en place après échec du traitement initial sur une maladie à un stade avancée. Les 5 autres chiens ont cependant vu leur état se stabiliser (voir tableau 7).

La médiane de survie calculée sur 5 chiens, le sixième étant décédé des suites d'un SDTE, est de 43 [8-106] jours après mise en place de la CM et de 190 [189-229] jours après diagnostic de la maladie. Le PFI médian des 4 chiens pour lesquels il est évaluable est de 52.5 [5-178] jours.

III. Discussion

Les limites de cette étude se situent dans sa nature rétrospective dans un premier temps et dans son hétérogénéité dans un second temps. En effet, les chiens de l'étude présentent des maladies aux caractéristiques variées, avec 43 types tumoraux différents pour 87 chiens en tout, ce qui limite les possibilités d'études spécifiques. Ces dernières n'ont donc pu être réalisées que pour deux cancers : l'ostéosarcome et l'hémangiosarcome splénique. De plus, les collectes de données ont parfois été limitées et celles obtenues par l'intermédiaire des vétérinaires traitants restent moins fiables que celles obtenues au sein du CHUVAC où l'approche médicale est systématisée.

1. Résultats généraux

a. Efficacité

Un des points essentiels à retirer de cette étude est que, comme dans les différentes études décrites précédemment, l'utilisation de la CM se limite à une prise en charge palliative de la maladie. En effet seuls 8 chiens présentent une rémission (complète dans 7 cas et partielle dans le dernier cas). De plus ces résultats sont à relativiser. En effet, pour 3 cas, il s'agit du maintien d'une rémission clinique obtenue par une chimiothérapie DMT. Ce maintien est d'une durée de 91j dans le cas d'un lymphome B diffus à grandes cellules, de 235j dans le cas d'un lymphome médiastinal et d'au moins 640 jours dans le cas d'un mastocytome sous cutané. Un chien présente une rémission partielle pendant 69 jours après mise en place de la CM sans aucun traitement adjuvant pour un carcinome. Enfin, les 4 dernières rémissions complètes sont maintenues par la CM après une exérèse chirurgicale seule : cette rémission dure plus de 4 ans dans le cas d'un mélanome vulvaire de haut grade, plus de 359j dans le cas d'un circumanalome malin. Les deux derniers cas en rémission sont encore en vie, il s'agit d'un chien atteint d'un mélanome cutané et d'un chien atteint de léiomyosarcome intestinal. Ainsi, la CM semble ne pouvoir permettre une rémission que dans de très rares cas, mais elle semble être un relais efficace pour maintenir temporairement les rémissions obtenues par la chimiothérapie DMT. Son usage semble donc en effet limité à une prise en charge palliative.

Intéressons-nous donc, dans cette optique palliative, à la qualité de vie des animaux pris en charge par CM. Dans le cadre de cette étude, on note que 22% des chiens présentent une amélioration de leur état et que 60% d'entre eux présentent une stabilisation de la maladie. En prenant en compte les rémissions, 91% des chiens bénéficiant de la CM ont présenté un maintien voire une amélioration de leur qualité de vie après mise en place du traitement métronomique. Ces données sont en accord avec les résultats de Polton par exemple qui montraient 91.3% d'animaux ayant une meilleure qualité de vie et 76% de maladie stabilisée. (Polton et al. 2018)

Le PFI médian des animaux pris en charge est de 96 jours dans cette étude lorsque l'on considère toute la population. En comparaison, sur des populations hétérogènes

également, Leach et coll. notent un PFI médiane de 67 jours alors que Tripp et coll. en observent une de 137j. (Tripp et al. 2011; Leach et al. 2012) Dans un premier temps, une stabilisation de la maladie de 3 mois est intéressante pour les propriétaires, d'autant plus si l'on prend en compte le faible coût de ce traitement et l'amélioration de l'état général des patients. Cependant, les variations autour de cette médiane sont très importantes du fait de la présence de maladies très agressives (e.g. l'hémangiosarcome splénique (1-2.5 mois de survie après splénectomie seule (Mullin et Clifford 2019)) dans ce groupe hétérogène en terme de type de tumeurs

CONCLUSION

En résumé, la CM permet de stabiliser les tumeurs et/ou d'améliorer l'état général des patients pour une durée d'environ 3 mois, avec quelques rares cas de rémissions. Dans environ 10% des cas cependant on observe un échappement instantané de la tumeur à la CM. Elle reste cependant une thérapie à vocation palliative

b. Toxicité et tolérance

Parallèlement à l'évaluation de l'efficacité de la CM cette étude cherchait à obtenir des données sur la toxicité des différents protocoles utilisés. On note que 46% des chiens de notre étude, soit près de la moitié a présenté des effets secondaires. Les résultats obtenus par Tripp et coll. sur 52 chiens sont proches avec 42% d'animaux présentant des effets secondaires. (Tripp et al. 2011) Des études sur des populations plus restreintes offrent cependant des résultats plus faibles : 23% de chiens présentant des ES pour Elmslie et coll., 25% pour Treggiari et coll. ou encore 32% pour Polton et coll. (Elmslie, Glawe, et Dow 2008; Polton et al. 2018; Treggiari et al. 2019)

Un point important à soulever est que ces ES se limitent le plus souvent à des manifestations de grade 1 ou 2, répondant à la prise en charge médicamenteuse. De plus, le traitement a dû être arrêté chez seulement 2 chiens du fait d'ES trop important. Ces données sont donc en faveur d'une très bonne tolérance des chiens à la CM.

La toxicité vésicale du cyclophosphamide a été observée chez 21.3% des chiens pris en charge par cette molécule. Ces résultats sont proches de ceux observés dans la littérature : 10% (Elmslie, Glawe, et Dow 2008), 22.2% (Lana et al. 2007) et 20% (Treggiari et al. 2019). Les cystite hémorragique stérile sont des complications fréquemment décrites dans la littérature et peuvent fortement impacter la qualité de vie du patient. Afin de limiter l'apparition de cette complication, un suivi régulier de la fonction urinaire est effectuée au CHUVAC afin de détecter les CHS de grade 1 (donc asymptomatique) et de les prendre en charge précocement, en remplaçant le cyclophosphamide par du chlorambucil. De plus, des conseils sont donnés aux propriétaires afin de minimiser les risques (e.g. administration matinale, accès illimité à l'eau de boisson etc...). Dans notre étude, les signes de CHS sont apparus en moyenne après 167 jours de traitement, ce qui correspond à une dose cumulée moyenne de 2505 mg.m⁻². Dans une étude de 2016, Chan et al évaluent à 3600 mg.m⁻² la médiane d'apparition de CHS. (Chan, Frimberger, et Moore 2016). Cette étude semblent donc indiquer une tolérance légèrement plus faible au cyclophosphamide.

Cependant, les animaux répondent rapidement à un changement de molécule, ce qui est en faveur d'une bonne tolérance de la CM.

Les toxicités hématologiques et digestives sont également de grade peu élevées dans la majorité des cas. Les troubles digestifs communs, comme les vomissements et les diarrhées restent peu fréquents et, élément essentiel pour le confort de l'animal et du propriétaire, répondent bien aux traitements symptomatiques. À noter que le changement d'AINS chez 4 chiens, ainsi que l'arrêt des AINS chez 2 autres, ont permis de diminuer les signes cliniques, permettant d'imputer, au moins en partie, ces ES aux anti-inflammatoires plus qu'aux molécules cytotoxiques. Enfin, en ce qui concerne la toxicité hématologique, il est intéressant de noter que dans certains cas, comme le patient atteint de myélome multiple, les différentes cytopénies peuvent être antérieures à la CM, mais s'aggraver après la mise en place de la thérapie.

CONCLUSION

Des effets secondaires sont fréquemment observés chez les animaux pris en charge par CM, cependant ces derniers restent de grade peu élevé et ne nécessitent des interruptions de traitement que dans de très rares cas. De plus une partie de la toxicité digestive semble imputable aux AINS associés. Enfin, la prise en charge symptomatique ou un changement de molécule permettent généralement de résoudre ses troubles.

c. Association entre la CM et d'autres agents thérapeutiques

L'association la plus fréquemment rencontrée dans cette étude est celle entre la CM et des AINS (82% des protocoles de cette étude). Comme décrit ci-dessus, celle-ci semble s'accompagner parfois d'une toxicité digestive accrue. Cependant la synthèse bibliographique évoquait également la possibilité d'associer la CM avec son pendant la DMT.

Un seul animal présente une CM entrecoupée de séances de chimiothérapie conventionnelle. Le chemo-switch est également rarement utilisé. En effet, dans plusieurs cas, la CM suit effectivement des séances DMT mais sa mise en place est la conséquence d'un échec de la thérapie adjuvante, on ne peut donc pas parler de thérapie de maintien. Ainsi, 25 chiens se sont vu administrer une CM après ou pendant une chimiothérapie DMT, mais seules 8 de ces prescriptions, soit 32%, correspondent à un chemo-switch. Les résultats de ces cas sont cependant très encourageants (voir tableau 6 et 7). Ce protocole a été mis en place pour la prise en charge d'un lymphome B après rémission partielle et d'un mastocytome après rémission complète (survie de plus de 640 jours). On le retrouve également pour stabiliser les résultats obtenus sur un mésothéliome (maintien pendant 70j), d'un Synoviosarcome (encore stable et en vie aujourd'hui, soit plus de 4 ans après), d'une tumeur cardiaque (survie pendant 1160 jours), d'un carcinome mammaire (survie de 300 jours avant décès des suites d'une bronchopneumonie) et d'un hémangiosarcome splénique (survie de 365 jours avant décès des suites d'un SDTE). Ainsi, le chemo-switch semble apporter un maintien satisfaisant des résultats obtenus par les chimiothérapies DMT qui demanderait à être utilisée plus souvent. Une étude plus systématique de l'utilisation de cette association reste cependant nécessaire pour établir de réelles conclusions.

Il est important de préciser que les diverses études présentées précédemment accorder une utilité minime au chemo-switch. Cependant, l'étude de Treggiari et coll. montre un PFI médian de 260j pour les hémangiosarcomes pris en charge par chemo-switch, ce qui est intéressant compte tenu de l'agressivité de cette tumeur. (Matsuyama et al. 2018; Alexander et al. 2018; Treggiari et al. 2019)

Les données concernant l'association entre CM et ITK sont trop rares au sein de cette étude pour parvenir à une conclusion. Les études de London et coll. sur l'utilisation de cette association face aux ostéosarcomes ne semblent pas montrer d'efficacité de cette dernière. (London et al. 2015)

2. Étude particulières des ostéosarcomes et des hémangiosarcomes spléniques

18 chiens présentent un ostéosarcome pris en charge par de la CM, dont 17 sont morts à l'issue de cette étude. Le traitement a permis l'amélioration de l'EG ou la stabilisation de la maladie chez 13 chiens, soit 72% de l'effectif. Cinq chiens présentent une aggravation des signes cliniques, en particulier de la boiterie, parfois après une brève période de stabilité. Trois de ces 5 chiens ont vu le diagnostic de leur cancer être tardif et s'accompagner de la présence de métastases, cette nuance pouvant expliquer la différence d'évolution. Cependant, même si ces résultats sont encourageants, il est important de prendre en compte la présence d'une analgésie efficace, cette dernière nécessitant une approche multimodale à base de 3 molécules (gabapentine, pamidronate et tramadol).

Douze chiens ont reçu la CM en première intention sans autre traitement adjuvant, quant aux 6 autres ils ont subi une exérèse de la masse ou une amputation du membre atteint. Le PFI médian est alors de 140 jours dans cette étude. On peut citer cependant qu'une étude de 2018 montre une PFI de 480 jours pour les ostéosarcomes pris en charge par chemo-switch après amputation. (Matsuyama et al. 2018) La médiane de survie de l'ensemble du groupe est de 183 jours, mais la présence de métastases est un facteur négatif, la médiane de survie tombant à 46.5 jours avec métastases contre 209 jours sans. Une différence du même ordre avait été mise en évidence dans l'étude de Tripp et coll. (74j contre 230j) mais cette fois la différence n'était pas significative, de plus cette étude utilisait de la lomustine. (Tripp et al. 2011) Ces résultats sont encourageants car les données bibliographiques semblent indiquer une survie de 60j pour les chiens atteints d'ostéosarcomes sans traitement. Cependant, ils contre-indiquent également l'utilisation de la CM sur les ostéosarcomes métastasés puisque celle-ci ne semble pas apporter de résultats satisfaisants (Juilliard 2010)

La prise en charge recommandée d'un ostéosarcome reste une exérèse large, une amputation dans le cas des ostéosarcomes appendiculaires, la prise en charge de l'état algique ainsi qu'une chimiothérapie DMT. La CM semble pouvoir s'inscrire comme une option palliative satisfaisante pour les propriétaires ne souhaitant, ou ne pouvant, pas prendre en charge de tels soins.

Les résultats concernant les hémangiosarcomes spléniques sont cependant moins encourageants. L'effectif reste réduit, avec 6 chiens, tous morts à la fin de cette étude même l'un d'entre eux l'est d'un SDTE. Pour chacun de ces cas, la CM a été mise en place après splénectomie et 4 ont reçu une chimiothérapie DMT (2 chemo-switch et 2 échec du traitement). Un animal a vu son état se dégrader et les 5 autres ont vu la maladie se stabiliser.

Le PFI médian est de 52.5 jours, ce qui est relativement faible en comparaison de l'effectif général, témoin de l'agressivité des hémangiosarcomes spléniques. La médiane de survie est de 43 jours après mise en place de la CM mais de 190j après diagnostic (contre 30-75 jours de survie après splénectomie seule (Mullin et Clifford 2019)). Treggiari et coll. rapportent une médiane de survie de 222j pour leur groupe recevant uniquement une CM après splénectomie, ce qui est relativement proche de nos résultats. (Treggiari et al. 2019). Ainsi, et malgré des valeurs en apparence faibles, la CM semble apporter un réel intérêt dans la prise en charge palliative des hémangiosarcomes spléniques. Un nombre plus important de chiens et une homogénéité plus importante sont cependant nécessaires pour parvenir à des conclusions solides.

Conclusion

La chimiothérapie métronomique stabilise pour une durée médiane de 3 mois un ensemble varié de cancer. Cette stabilisation s'accompagne d'une bonne tolérance, les effets secondaires restant de grade faible malgré la fréquence de ces derniers. On observe encore une fois que l'usage de la CM doit être limitée à une prise en charge palliative, car, si on observe un fort taux de stabilisation, voire d'amélioration de l'état général des chiens, les rémissions sont rares et temporaires la plupart du temps.

L'utilisation en première intention de la chimiothérapie dans le cadre des ostéosarcomes apporte des résultats intéressants mais bien inférieurs à ceux du gold standard qu'est la chimiothérapie DMT. L'efficacité sur le contrôle des métastases en place au moment du diagnostic n'a pas été démontrée. Ce contrôle est suggéré par certaines études concernant l'homme. (Kerbel et Shaked 2017) L'utilisation de la chimiothérapie en relais des traitements conventionnels (chirurgie et DMT) pour la prise en charge de l'hémangiosarcome splénique semble améliorer la survie des patients également. Des effectifs plus grands sont nécessaires pour confirmer les tendances observées.

Des études prospectives sont également nécessaires afin de comparer plus efficacement les différents protocoles (*e.g.* le chemo-switch pour les hémangiosarcomes, non exploré ici) en s'affranchissant des limites inhérentes au caractère rétrospectif de cette étude (récolte des données, informations manquantes etc...).

BIBLIOGRAPHIE

- Abdelgalil, Ahmed A., Hamad M. Alkahtani, et Fahad I. Al-Jenoobi. 2019. « Sorafenib ». *Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology* 44: 239-66. <https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2018.11.003>.
- Aguirre-Ghiso, Julio A. 2007. « Models, Mechanisms and Clinical Evidence for Cancer Dormancy ». *Nature Reviews Cancer* 7 (11): 834-46. <https://doi.org/10.1038/nrc2256>.
- Akiyama, Kosuke, Noritaka Ohga, Yasuhiro Hida, Taisuke Kawamoto, Yoshihiro Sadamoto, Shuhei Ishikawa, Nako Maishi, et al. 2012. « Tumor Endothelial Cells Acquire Drug Resistance by MDR1 Up-Regulation via VEGF Signaling in Tumor Microenvironment ». *The American Journal of Pathology* 180 (3): 1283-93. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.11.029>.
- Alexander, C K, K L Cronin, M Silver, H L Gardner, et C London. 2018. « The Addition of Metronomic Chemotherapy Does Not Improve Outcome for Canine Splenic Haemangiosarcoma ». *Journal of Small Animal Practice*, 6.
- Algire, et Chalkey. 1954. « Vascular Reactions of Normal and Malignant Tissues in Vivo. VI. The Role of Hypotension in the Action of Components of Podophyllin on Transplanted Sarcomas ». *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, février. <https://doi.org/10.1093/jnci/14.4.879>.
- Al-Hajj, Muhammad, Max S. Wicha, Adalberto Benito-Hernandez, Sean J. Morrison, et Michael F. Clarke. 2003. « Prospective Identification of Tumorigenic Breast Cancer Cells ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (7): 3983-88. <https://doi.org/10.1073/pnas.0530291100>.
- An, Ran, Rafael Schmid, Anne Klausning, Jan W. Robering, Maximilian Weber, Tobias Bäuerle, Rainer Detsch, et al. 2018. « Proangiogenic Effects of Tumor Cells on Endothelial Progenitor Cells Vary with Tumor Type in an in Vitro and in Vivo Rat Model ». *The FASEB Journal* 32 (10): 5587-5601. <https://doi.org/10.1096/fj.201800135RR>.
- Annabelle, Chow, Franca Giulio, Kouri Andrew, Lee Christina, M. Ebos John, S. Kerbel Robert, et Emmenegger Urban. 2014. « Impaired Autophagy Mediates Resistance to Low-Dose Metronomic Cyclophosphamide Chemotherapy ». *Clinical Cancer Drugs* 1 (2): 116-26.
- Arnold, Herbert, Friedrich Bourseaux, et Norbert Brock. 1958. « Chemotherapeutic Action of a Cyclic Nitrogen Mustard Phosphamide Ester (B 518-ASTA) in Experimental Tumours of the Rat ». *Nature* 181 (4613): 931-931. <https://doi.org/10.1038/181931a0>.
- Asahara, Takayuki, Toyooki Murohara, Alison Sullivan, Marcy Silver, Rien van der Zee, Tong Li, Bernhard Witzenbichler, Gina Schatteman, et Jeffrey M. Isner. 1997. « Isolation of Putative Progenitor Endothelial Cells for Angiogenesis ». *Science* 275 (5302): 964-66. <https://doi.org/10.1126/science.275.5302.964>.
- Atashzar, Mohammad Reza, Rasoul Baharlou, Jafar Karami, Hamid Abdollahi, Ramazan Rezaei, Fatemeh Pourramezan, et Seyed Hamid Zoljalali Moghaddam. 2020. « Cancer Stem Cells: A Review from Origin to Therapeutic Implications ». *Journal of Cellular Physiology* 235 (2): 790-803. <https://doi.org/10.1002/jcp.29044>.
- Banissi, Claire, François Ghiringhelli, Lin Chen, et Antoine F. Carpentier. 2009. « Treg Depletion with a Low-Dose Metronomic Temozolomide Regimen in a Rat Glioma Model ». *Cancer Immunology, Immunotherapy* 58 (10): 1627-34. <https://doi.org/10.1007/s00262-009-0671-1>.

- Baruchel, Sylvain, et Diana Stempak. 2006. « Low-Dose Metronomic Chemotherapy: Myth or Truth? » *Oncology Research and Treatment* 29 (7): 305-7. <https://doi.org/10.1159/000093971>.
- Begleiter, Asher, Michael Mowat, Lyonel G. Israels, et James B. Johnston. 1996. « Chlorambucil in Chronic Lymphocytic Leukemia: Mechanism of Action ». *Leukemia & Lymphoma* 23 (3-4): 187-201. <https://doi.org/10.3109/10428199609054821>.
- Bentley, R Timothy. 2018. « Canine (Pet Dog) Tumor Microsurgery and Intratumoral Concentration and Safety of Metronomic Chlorambucil for Spontaneous Glioma: A Phase I Clinical Trial ». *WORLD NEUROSURGERY*, 9.
- Bergman, Philip J. 2019. « Cancer Immunotherapies ». *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 49 (5): 881-902. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.04.010>.
- Bertolini, Francesco, Saki Paul, Patrizia Mancuso, Silvia Monestiroli, Alberto Gobbi, Yuval Shaked, et Robert S Kerbel. 2003. « Maximum Tolerable Dose and Low-Dose Metronomic Chemotherapy Have Opposite Effects on the Mobilization and Viability of Circulating Endothelial Progenitor Cells », 6.
- Biller, Barbara. 2014. « Metronomic Chemotherapy in Veterinary Patients with Cancer ». *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 44 (5): 817-29. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2014.05.003>.
- Bocci, G., G. Francia, S. Man, J. Lawler, et R. S. Kerbel. 2003. « Thrombospondin 1, a Mediator of the Antiangiogenic Effects of Low-Dose Metronomic Chemotherapy ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100 (22): 12917-22. <https://doi.org/10.1073/pnas.2135406100>.
- Bocci, Guido, et Robert S. Kerbel. 2016. « Pharmacokinetics of Metronomic Chemotherapy: A Neglected but Crucial Aspect ». *Nature Reviews. Clinical Oncology* 13 (11): 659-73. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.64>.
- Bocci, Guido, et Fotios Loupakis. 2012. « The Possible Role of Chemotherapy in Antiangiogenic Drug Resistance ». *Medical Hypotheses* 78 (5): 646-48. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.02.001>.
- Bocci, Guido, K C Nicolaou, et Robert S Kerbel. 2002. « Protracted Low-Dose Effects on Human Endothelial Cell Proliferation and Survival in Vitro Reveal a Selective Antiangiogenic Window for Various Chemotherapeutic Drugs », 7.
- Bonnet, Dominique, et John E. Dick. 1997. « Human Acute Myeloid Leukemia Is Organized as a Hierarchy That Originates from a Primitive Hematopoietic Cell ». *Nature Medicine* 3 (7): 730-37. <https://doi.org/10.1038/nm0797-730>.
- Brizzolara, Antonella, Roberto Benelli, Roberta Venè, Paola Barboro, Alessandro Poggi, Francesca Tosetti, et Nicoletta Ferrari. 2017. « The ErbB Family and Androgen Receptor Signaling Are Targets of Celecoxib in Prostate Cancer ». *Cancer Letters* 400 (août): 9-17. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.04.025>.
- Browder, Timothy, Catherine E. Butterfield, Birgit M. Kräling, Bin Shi, Blair Marshall, Michael S. O'Reilly, et Judah Folkman. 2000. « Antiangiogenic Scheduling of Chemotherapy Improves Efficacy against Experimental Drug-Resistant Cancer ». *Cancer Research* 60 (7): 1878-86.
- Bruggen, P. van der, C. Traversari, P. Chomez, C. Lurquin, E. De Plaen, B. Van den Eynde, A. Knuth, et T. Boon. 1991. « A Gene Encoding an Antigen Recognized by Cytolytic T Lymphocytes on a Human Melanoma ». *Science (New York, N.Y.)* 254 (5038): 1643-47. <https://doi.org/10.1126/science.1840703>.

- Burton, J.H., L. Mitchell, D.H. Thamm, S.W. Dow, et B.J. Biller. 2011. « Low-Dose Cyclophosphamide Selectively Decreases Regulatory T Cells and Inhibits Angiogenesis in Dogs with Soft Tissue Sarcoma: Metronomic Cyclophosphamide Decreases Treg and Angiogenesis ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25 (4): 920-26. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0753.x>.
- Campos, Cecilia Bonolo De, Gleidice Eunice Lavalle, Lidiane Narducci Monteiro, Gabriela Rafaela Arantes Pêgas, Silvia Ligório Fialho, Débora Balabram, et Geovanni Dantas Cassali. 2018. « Adjuvant Thalidomide and Metronomic Chemotherapy for the Treatment of Canine Malignant Mammary Gland Neoplasms ». *In Vivo*, 8.
- Carmeliet, Peter, et Rakesh K. Jain. 2011. « Molecular Mechanisms and Clinical Applications of Angiogenesis ». *Nature* 473 (7347): 298-307. <https://doi.org/10.1038/nature10144>.
- Cathenez Y.L. 2009. « La chimiothérapie anticancéreuse chez le chien : revue bibliographique et élaboration de posters à l'usage du praticien ». Thèse de doctorat vétérinaire, Lyon : Université Claude Bernard.
- Chan, Catherine M., Angela E. Frimberger, et Antony S. Moore. 2016. « Incidence of Sterile Hemorrhagic Cystitis in Tumor-Bearing Dogs Concurrently Treated with Oral Metronomic Cyclophosphamide Chemotherapy and Furosemide: 55 Cases (2009–2015) ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 249 (12): 1408-14. <https://doi.org/10.2460/javma.249.12.1408>.
- Charney, Sarah C., Philip J. Bergman, Ann E. Hohenhaus, et Josephine A. McKnight. 2003. « Risk Factors for Sterile Hemorrhagic Cystitis in Dogs with Lymphoma Receiving Cyclophosphamide with or without Concurrent Administration of Furosemide: 216 Cases (1990–1996) ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 222 (10): 1388-93. <https://doi.org/10.2460/javma.2003.222.1388>.
- Chen, Chi-An, Chih-Ming Ho, Ming-Cheng Chang, Wei-Zun Sun, Yu-Li Chen, Ying-Cheng Chiang, Ming-Hong Syu, Chang-Yao Hsieh, et Wen-Fang Cheng. 2010. « Metronomic Chemotherapy Enhances Antitumor Effects of Cancer Vaccine by Depleting Regulatory T Lymphocytes and Inhibiting Tumor Angiogenesis ». *Molecular Therapy* 18 (6): 1233-43. <https://doi.org/10.1038/mt.2010.34>.
- Chen, Yu-Li, Ming-Cheng Chang, et Wen-Fang Cheng. 2017. « Metronomic Chemotherapy and Immunotherapy in Cancer Treatment ». *Cancer Letters* 400 (août): 282-92. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.01.040>.
- Choisunirachon, N., T. Jaroensong, K. Yoshida, K. Saeki, M. Mochizuki, R. Nishimura, N. Sasaki, et T. Nakagawa. 2015. « Effects of Low-Dose Cyclophosphamide with Piroxicam on Tumour Neovascularization in a Canine Oral Malignant Melanoma-Xenografted Mouse Model: Cyclophosphamide and Piroxicam on Canine Melanoma ». *Veterinary and Comparative Oncology* 13 (4): 424-32. <https://doi.org/10.1111/vco.12059>.
- Chopra, H., M. K. Hung, D. L. Kwong, C. F. Zhang, et E. H. N. Pow. 2018. « Insights into Endothelial Progenitor Cells: Origin, Classification, Potentials, and Prospects ». *Stem Cells International* 2018 (novembre): 1-24. <https://doi.org/10.1155/2018/9847015>.
- Coe, David, Caroline Addey, Matthew White, Elizabeth Simpson, Julian Dyson, et Jian-Guo Chai. 2010. « The Roles of Antigen-Specificity, Responsiveness to Transforming Growth Factor- β and Antigen-Presenting Cell Subsets in Tumour-Induced Expansion of Regulatory T Cells: Mechanisms for Tumour-Induced Treg Cell Expansion in Vivo ». *Immunology* 131 (4): 556-69. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2010.03328.x>.

- Colleoni, M., L. Orlando, G. Sanna, A. Rocca, P. Maisonneuve, G. Peruzzotti, R. Ghisini, et al. 2006. « Metronomic Low-Dose Oral Cyclophosphamide and Methotrexate plus or Minus Thalidomide in Metastatic Breast Cancer: Antitumor Activity and Biological Effects ». *Annals of Oncology* 17 (2): 232-38. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdj066>.
- Curigliano, Giuseppe, Vincenzo Bagnardi, Mariacristina Ghioni, Jamila Louahed, Vincent Brichard, Frederic F. Lehmann, Antonio Marra, Dario Trapani, Carmen Criscitiello, et Giuseppe Viale. 2020. « Expression of Tumor-Associated Antigens in Breast Cancer Subtypes ». *The Breast* 49 (février): 202-9. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.12.002>.
- Custead, M. R., H.Y. Weng, et M. O. Childress. 2017. « Retrospective Comparison of Three Doses of Metronomic Chlorambucil for Tolerability and Efficacy in Dogs with Spontaneous Cancer: Comparison of Metronomic Chlorambucil Doses ». *Veterinary and Comparative Oncology* 15 (3): 808-19. <https://doi.org/10.1111/vco.12222>.
- Cuvillon, Philippe, et Éric Viel. 2002. « Une nouvelle approche thérapeutique de la douleur aiguë ? », n° 1: 5.
- Damber, Jan-Erik, Christina Vallbo, Per Albertsson, Bo Lennernäs, et Klas Norrby. 2006. « The Anti-Tumour Effect of Low-Dose Continuous Chemotherapy May Partly Be Mediated by Thrombospondin ». *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 58 (3): 354-60. <https://doi.org/10.1007/s00280-005-0163-8>.
- Denies, S., L. Cicchelerio, H. de Rooster, S. Daminet, I. Polis, I. Van de Maele, et N. N. Sanders. 2017. « Immunological and Angiogenic Markers during Metronomic Temozolomide and Cyclophosphamide in Canine Cancer Patients: Metronomic Chemotherapy in Canine Cancer Patients ». *Veterinary and Comparative Oncology* 15 (2): 594-605. <https://doi.org/10.1111/vco.12203>.
- Dercamp, Christophe, Karine Chemin, Christophe Caux, Giorgio Trinchieri, et Alain P. Vicari. 2005. « Distinct and Overlapping Roles of Interleukin-10 and CD25+ Regulatory T Cells in the Inhibition of Antitumor CD8 T-Cell Responses ». *Cancer Research* 65 (18): 8479-86. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1319>.
- Dobson, Jane M, B. Duncan X Lascelles, et British Small Animal Veterinary Association. 2011. *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=1516511>.
- Dreves, Joachim, Julia Fakler, Silke Eisele, Michael Medinger, Gerlinde Bing, Norbert Esser, Dieter Marmé, et Clemens Unger. 2004. « Antiangiogenic Potency of Various Chemotherapeutic Drugs for Metronomic Chemotherapy ». *ANTICANCER RESEARCH*, 5.
- Du, Zhenfang, et Christine M. Lovly. 2018. « Mechanisms of Receptor Tyrosine Kinase Activation in Cancer ». *Molecular Cancer* 17 (1): 58. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0782-4>.
- Dunn, Gavin P., Allen T. Bruce, Hiroaki Ikeda, Lloyd J. Old, et Robert D. Schreiber. 2002. « Cancer Immunoediting: From Immunosurveillance to Tumor Escape ». *Nature Immunology* 3 (11): 991-98. <https://doi.org/10.1038/ni1102-991>.
- Ekhtiari, Seper, Kentaro Chiba, Snezana Popovic, Rhianne Crowther, Gregory Wohl, Andy Kin On Wong, Darren H. Tanke, et al. 2020. « First Case of Osteosarcoma in a Dinosaur: A Multimodal Diagnosis ». *The Lancet. Oncology* 21 (8): 1021-22. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30171-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30171-6).

- Elmslie, R.E., P. Glawe, et S.W. Dow. 2008. « Metronomic Therapy with Cyclophosphamide and Piroxicam Effectively Delays Tumor Recurrence in Dogs with Incompletely Resected Soft Tissue Sarcomas ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22 (6): 1373-79. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0179.x>.
- Emmenegger, Urban, Shan Man, Yuval Shaked, Giulio Francia, John W. Wong, Daniel J. Hicklin, et Robert S. Kerbel. 2004. « A Comparative Analysis of Low-Dose Metronomic Cyclophosphamide Reveals Absent or Low-Grade Toxicity on Tissues Highly Sensitive to the Toxic Effects of Maximum Tolerated Dose Regimens ». *Cancer Research* 64 (11): 3994-4000. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-0580>.
- Emmenegger, Urban, Gerard C. Morton, Giulio Francia, Yuval Shaked, Marcela Franco, Adina Weirnerman, Shan Man, et Robert S. Kerbel. 2006. « Low-Dose Metronomic Daily Cyclophosphamide and Weekly Tirapazamine: A Well-Tolerated Combination Regimen with Enhanced Efficacy That Exploits Tumor Hypoxia ». *Cancer Research* 66 (3): 1664-74. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2598>.
- Fantin, Alessandro, Joaquim M. Vieira, Gaia Gestri, Laura Denti, Quenten Schwarz, Sergey Prykhozhiy, Francesca Peri, Stephen W. Wilson, et Christiana Ruhrberg. 2010. « Tissue Macrophages Act as Cellular Chaperones for Vascular Anastomosis Downstream of VEGF-Mediated Endothelial Tip Cell Induction ». *Blood* 116 (5): 829-40. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-12-257832>.
- Finn, O.J. 2012. « Immuno-Oncology: Understanding the Function and Dysfunction of the Immune System in Cancer ». *Annals of Oncology* 23 (septembre): viii6-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds256>.
- Finotello, R., J. Henriques, S. Sabattini, D. Stefanello, R. Felisberto, S. Pizzoni, R. Ferrari, et L. Marconato. 2017. « A Retrospective Analysis of Chemotherapy Switch Suggests Improved Outcome in Surgically Removed, Biologically Aggressive Canine Haemangiosarcoma: Chemotherapy Switch in Aggressive Haemangiosarcoma ». *Veterinary and Comparative Oncology* 15 (2): 493-503. <https://doi.org/10.1111/vco.12193>.
- Fleming, J. M., K. E. Creevy, et 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 ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25 (2): 187-98. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0695.x>.
- Folkman, Judah. 2007. « Angiogenesis: An Organizing Principle for Drug Discovery? » *Nature Reviews Drug Discovery* 6 (4): 273-86. <https://doi.org/10.1038/nrd2115>.
- Folkman, Judah, Ezio Merler, Charles Abernathy, et Gretchen Williams. 1971. « ISOLATION OF A TUMOR FACTOR RESPONSIBLE FOR ANGIOGENESIS ». *Journal of Experimental Medicine* 133 (2): 275-88. <https://doi.org/10.1084/jem.133.2.275>.
- Franks, Michael E., Gordon R. Macpherson, et William D. Figg. 2004. « Thalidomide ». *Lancet (London, England)* 363 (9423): 1802-11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16308-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16308-3).
- Fremder, E, et Y Shaddek. 2014. « Low-Dose Metronomic Chemotherapy May Disrupt the Cancer Stem Cell's Niche ». In *Metronomic Chemotherapy - Pharmacology and Clinical Applications*, 32-33. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Fu, C., H. Zhao, Y. Wang, H. Cai, Y. Xiao, Y. Zeng, et H. Chen. 2016. « Tumor-Associated Antigens: Tn Antigen, STn Antigen, and T Antigen: Tumor Markers Related to Treatment ». *HLA* 88 (6): 275-86. <https://doi.org/10.1111/tan.12900>.

- Fucikova, Jitka, Petra Kralikova, Anna Fialova, Tomas Brtnicky, Lukas Rob, Jirina Bartunkova, et Radek Špišek. 2011. « Human Tumor Cells Killed by Anthracyclines Induce a Tumor-Specific Immune Response ». *Cancer Research* 71 (14): 4821-33. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-0950>.
- Gedye, Craig. 2013. « Heterogeneity in Cancer : The “Cancer Stem Cell” Hypothesis ». In *The Basic Science of Oncology*, 295-313. New York: McGraw Hill Professional.
- Ghiringhelli, François, Cedric Menard, Pierre Emmanuel Puig, Sylvain Ladoire, Stephan Roux, François Martin, Eric Solary, Axel Le Cesne, Laurence Zitvogel, et Bruno Chauffert. 2007. « Metronomic Cyclophosphamide Regimen Selectively Depletes CD4+CD25+ Regulatory T Cells and Restores T and NK Effector Functions in End Stage Cancer Patients ». *Cancer Immunology, Immunotherapy* 56 (5): 641-48. <https://doi.org/10.1007/s00262-006-0225-8>.
- Gilman, Alfred. 1963. « The Initial Clinical Trial of Nitrogen Mustard ». *The American Journal of Surgery* 105 (5): 574-78. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(63\)90232-0](https://doi.org/10.1016/0002-9610(63)90232-0).
- Gimbrone, Michael A., Stephen B. Leapman, Ramzi S. Cotran, et Judah Folkman. 1972. « TUMOR DORMANCY IN VIVO BY PREVENTION OF NEOVASCULARIZATION ». *Journal of Experimental Medicine* 136 (2): 261-76. <https://doi.org/10.1084/jem.136.2.261>.
- Gnoni, Antonio, Nicola Silvestris, Antonella Licchetta, Daniele Santini, Mario Scartozzi, Roberto Ria, Salvatore Pisconti, Fausto Petrelli, Angelo Vacca, et Vito Lorusso. 2015. « Metronomic Chemotherapy from Rationale to Clinical Studies: A Dream or Reality? ». *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 95 (1): 46-61. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.01.008>.
- Gonzales, A. J., J. W. Bowman, G. J. Fici, M. Zhang, D. W. Mann, et M. Mitton-Fry. 2014. « Oclacitinib (APOQUEL®) Is a Novel Janus Kinase Inhibitor with Activity against Cytokines Involved in Allergy ». *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 37 (4): 317-24. <https://doi.org/10.1111/jvp.12101>.
- Greene, Harry S N. 1941. « HETEROLOGOUS TRANSPLANTATION OF MAMMALIAN TUMORS II. THE TRANSFER OF HUAN TUMORS TO ALIEN SPECIES », 15.
- Hahnfeldt, Philip, Judah Folkman, et Lynn Hlatky. 2003. « Minimizing Long-Term Tumor Burden: The Logic for Metronomic Chemotherapeutic Dosing and Its Antiangiogenic Basis ». *Journal of Theoretical Biology* 220 (4): 545-54. <https://doi.org/10.1006/jtbi.2003.3162>.
- Hamano, Yuki, Hikaru Sugimoto, Mary A. Soubasakos, Mark Kieran, Bjorn R. Olsen, Jack Lawler, Akulapalli Sudhakar, et Raghu Kalluri. 2004. « Thrombospondin-1 Associated with Tumor Microenvironment Contributes to Low-Dose Cyclophosphamide-Mediated Endothelial Cell Apoptosis and Tumor Growth Suppression ». *Cancer Research* 64 (5): 1570-74. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-03-3126>.
- Hanahan, Douglas, Gabriele Bergers, et Emily Bergsland. 2000. « Less Is More, Regularly: Metronomic Dosing of Cytotoxic Drugs Can Target Tumor Angiogenesis in Mice ». *Journal of Clinical Investigation* 105 (8): 1045-47. <https://doi.org/10.1172/JCI9872>.
- Hanahan, Douglas, et Robert A Weinberg. 2000. « The Hallmarks of Cancer ». *Cell* 100 (1): 57-70. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9).
- Hanahan, Douglas, et Robert A. Weinberg. 2011. « Hallmarks of Cancer: The Next Generation ». *Cell* 144 (5): 646-74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- Hao, Yi-Bin, Shan-Yong Yi, Jing Ruan, Ling Zhao, et Ke-Jun Nan. 2014. « New Insights into Metronomic Chemotherapy-Induced Immunoregulation ». *Cancer Letters* 354 (2): 220-26. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.08.028>.

- Harada M., Guido Bocci, et Giulio Francia. 2014. « Effects of metronomic chemotherapy on immunity ». In *Metronomic Chemotherapy - Pharmacology and Clinical Applications*, 39-51. Springer Berlin Heidelberg.
- Hashemi Goradel, Nasser, Masoud Najafi, Eniseh Salehi, Bagher Farhood, et Keywan Mortezaee. 2019. « Cyclooxygenase-2 in Cancer: A Review: HASHEMI ET AL. » *Journal of Cellular Physiology* 234 (5): 5683-99. <https://doi.org/10.1002/jcp.27411>.
- Hay, Jennifer K, et Victoria S Larson. 2019. « Lomustine (CCNU) and Prednisone Chemotherapy for High-Grade Completely Excised Canine Mast Cell Tumors » 60: 5.
- Heading, Kl, Lk Brockley, et Pf Bennett. 2011. « CCNU (Lomustine) Toxicity in Dogs: A Retrospective Study (2002-07): SMALL ANIMALS ». *Australian Veterinary Journal* 89 (4): 109-16. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2011.00690.x>.
- Hermans, Ian F, Tsung Wen Chong, Michael J Palmowski, Adrian L Harris, et Vincenzo Cerundolo. 2003. « Synergistic Effect of Metronomic Dosing of Cyclophosphamide Combined with Specific Antitumor Immunotherapy in a Murine Melanoma Model », 7.
- Hodge, James W., Charlie T. Garnett, Benedetto Farsaci, Claudia Palena, Kwong-Yok Tsang, Soldano Ferrone, et Sofia R. Gameiro. 2013. « Chemotherapy-Induced Immunogenic Modulation of Tumor Cells Enhances Killing by Cytotoxic T Lymphocytes and Is Distinct from Immunogenic Cell Death: Chemotherapy Induces Immunogenic Modulation ». *International Journal of Cancer* 133 (3): 624-36. <https://doi.org/10.1002/ijc.28070>.
- Hou, W., Q. Zhang, Z. Yan, R. Chen, H. J. Zeh lii, R. Kang, M. T. Lotze, et D. Tang. 2013. « Strange Attractors: DAMPs and Autophagy Link Tumor Cell Death and Immunity ». *Cell Death & Disease* 4 (12): e966-e966. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.493>.
- Hu, H., A. Barker, T. Harcourt-Brown, et N. Jeffery. 2015. « Systematic Review of Brain Tumor Treatment in Dogs ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29 (6): 1456-63. <https://doi.org/10.1111/jvim.13617>.
- Huang, Jianzhong, Samuel Z. Soffer, Eugene S. Kim, Kimberly W. McCrudden, Joe Huang, Tamara New, Christina A. Manley, et al. 2004. « Vascular Remodeling Marks Tumors That Recur during Chronic Suppression of Angiogenesis ». *Molecular Cancer Research: MCR* 2 (1): 36-42.
- Israels, L. G., D. A. G. Galton, Morwenna Till, et Eve Wiltshaw. 1958. « CLINICAL EVALUATION OF CB 1348 IN MALIGNANT LYMPHOMA AND RELATED DISEASES ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 68 (3): 915-25. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1958.tb42649.x>.
- Iwase, N., T. Higuchi, T. Gonda, H. Kobayashi, H. Uetake, M. Enomoto, et K. Sugihara. 2007. « The Effect of Meloxicam, a Selective COX-2 Inhibitor, on the Microvasculature of Small Metastatic Liver Tumors in Rats ». *Japanese Journal of Clinical Oncology* 37 (9): 673-78. <https://doi.org/10.1093/jjco/hym081>.
- Jahnke, A., J. Hirschberger, C. Fischer, T. Brill, R. Köstlin, C. Plank, H. Küchenhoff, S. Krieger, K. Kamenica, et U. Schillinger. 2007. « Intra-Tumoral Gene Delivery of FeIL-2, FeIFN-Gamma and FeGM-CSF Using Magnetofection as a Neoadjuvant Treatment Option for Feline Fibrosarcomas: A Phase-I Study ». *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine* 54 (10): 599-606. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.2007.01002.x>.

- Jiao, Qinlian, Lei Bi, Yidan Ren, Shuliang Song, Qin Wang, et Yun-shan Wang. 2018. « Advances in Studies of Tyrosine Kinase Inhibitors and Their Acquired Resistance ». *Molecular Cancer* 17 (1): 36. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0801-5>.
- Jourdier, T.-M., C. Moste, M.-C. Bonnet, F. Delisle, J.-P. Tafani, P. Devauchelle, J. Tartaglia, et P. Moingeon. 2003. « Local Immunotherapy of Spontaneous Feline Fibrosarcomas Using Recombinant Poxviruses Expressing Interleukin 2 (IL2) ». *Gene Therapy* 10 (26): 2126-32. <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3302124>.
- Juilliard, A. 2010. « Place des méthodes de conservation du membre dans le traitement de l'ostéosarcome appendiculaire chez le chien. Etude bibliographique et applicabilité à l'école nationale vétérinaire de Lyon ». Thèse de doctorat vétérinaire, Lyon: Université Claude Bernard.
- Jusko, William J. 1971. « Pharmacodynamics of Chemotherapeutic Effects: Dose-Time-Response Relationships for Phase-Nonspecific Agents ». *Journal of Pharmaceutical Sciences* 60 (6): 892-95. <https://doi.org/10.1002/jps.2600600618>.
- Kaneno, Ramon, Galina V. Shurin, Felipe M. Kaneno, Hiam Naiditch, Jianhua Luo, et Michael R. Shurin. 2011. « Chemotherapeutic Agents in Low Noncytotoxic Concentrations Increase Immunogenicity of Human Colon Cancer Cells ». *Cellular Oncology* 34 (2): 97-106. <https://doi.org/10.1007/s13402-010-0005-5>.
- Ke, Qingdong, et Max Costa. 2006. « Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) ». *Molecular Pharmacology* 70 (5): 1469-80. <https://doi.org/10.1124/mol.106.027029>.
- Kerbel, Robert S. 1991. « Inhibition of Tumor Angiogenesis as a Strategy to Circumvent Acquired Resistance to Anti-Cancer Therapeutic Agents ». *BioEssays* 13 (1): 31-36. <https://doi.org/10.1002/bies.950130106>.
- Kerbel, Robert S., et Barton A. Kamen. 2004. « The Anti-Angiogenic Basis of Metronomic Chemotherapy ». *Nature Reviews Cancer* 4 (6): 423-36. <https://doi.org/10.1038/nrc1369>.
- Kerbel, Robert S., et Yuval Shaked. 2017. « The Potential Clinical Promise of “multimodality” Metronomic Chemotherapy Revealed by Preclinical Studies of Metastatic Disease ». *Cancer Letters* 400 (août): 293-304. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.02.005>.
- Kieran, Mark W, Christopher D Turner, Joshua B Rubin, Susan N Chi, Mary Ann Zimmerman, Christine Chordas, Giannoula Klement, et al. 2005. « A Feasibility Trial of Antiangiogenic (Metronomic) Chemotherapy in Pediatric Patients With Recurrent or Progressive Cancer ». *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 27 (11): 573-81. <https://doi.org/10.1097/01.mph.0000183863.10792.d4>.
- Klement, Giannoula, Sylvain Baruchel, Janusz Rak, Shan Man, Katherine Clark, Daniel J Hicklin, Peter Bohlen, et Robert S Kerbel. 2000. « Continuous Low-Dose Therapy with Vinblastine and VEGF Receptor-2 Antibody Induces Sustained Tumor Regression without Overt Toxicity ». *The Journal of Clinical Investigation* 105 (8): 10.
- Laberke, S., I. Zenker, et J. Hirschberger. 2014. « Mesna and Furosemide for Prevention of Cyclophosphamide-Induced Sterile Haemorrhagic Cystitis in Dogs - a Retrospective Study ». *Veterinary Record* 174 (10): 250-250. <https://doi.org/10.1136/vr.101574>.
- Lana, Susan, Lance U'ren, Susan Plaza, Robyn Elmslie, Daniel Gustafson, Paul Morley, et Steven Dow. 2007. « Continuous Low-Dose Oral Chemotherapy for Adjuvant Therapy of Splenic Hemangiosarcoma in Dogs ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21 (4): 764-69. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb03019.x>.
- Lanore D., D, et C Delprat C. 2002. *Chimiothérapie anticancéreuse*.

- Lapidot, Tsvee, Christian Sirard, Josef Vormoor, Barbara Murdoch, Trang Hoang, Julio Caceres-Cortes, Mark Minden, Bruce Paterson, Michael A. Caligiuri, et John E. Dick. 1994. « A Cell Initiating Human Acute Myeloid Leukaemia after Transplantation into SCID Mice ». *Nature* 367 (6464): 645-48. <https://doi.org/10.1038/367645a0>.
- Laplaine, Lucie, Dorothée Duluc, Andreas Bikfalvi, Nicolas Larmonier, et Thomas Pradeu. 2019. « Beyond the Tumour Microenvironment ». *International Journal of Cancer* 145 (10): 2611-18. <https://doi.org/10.1002/ijc.32343>.
- Law, Andrew M. K., Fatima Valdes-Mora, et David Gallego-Ortega. 2020. « Myeloid-Derived Suppressor Cells as a Therapeutic Target for Cancer ». *Cells* 9 (3). <https://doi.org/10.3390/cells9030561>.
- Le Deley, Marie-Cécile, Gilles Vassal, Ahmed Taïbi, Akhtar Shamsaldin, Thierry Leblanc, et Olivier Hartmann. 2005. « High Cumulative Rate of Secondary Leukemia after Continuous Etoposide Treatment for Solid Tumors in Children and Young Adults ». *Pediatric Blood & Cancer* 45 (1): 25-31. <https://doi.org/10.1002/pbc.20380>.
- Leach, T. N., M. O. Childress, S. N. Greene, A. S. Mohamed, G. E. Moore, D. R. Schrempp, S. R. Lahrman, et D. W. Knapp. 2012. « Prospective Trial of Metronomic Chlorambucil Chemotherapy in Dogs with Naturally Occurring Cancer ». *Veterinary and Comparative Oncology* 10 (2): 102-12. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2011.00280.x>.
- Lee, K., D. Z. Qian, S. Rey, H. Wei, J. O. Liu, et G. L. Semenza. 2009. « Anthracycline Chemotherapy Inhibits HIF-1 Transcriptional Activity and Tumor-Induced Mobilization of Circulating Angiogenic Cells ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106 (7): 2353-58. <https://doi.org/10.1073/pnas.0812801106>.
- Lei, Xu, Yu Lei, Jin-Ke Li, Wei-Xing Du, Ru-Gui Li, Jing Yang, Jian Li, Fang Li, et Hua-Bing Tan. 2020. « Immune Cells within the Tumor Microenvironment: Biological Functions and Roles in Cancer Immunotherapy ». *Cancer Letters* 470 (février): 126-33. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.11.009>.
- Liu, Victoria C., Larry Y. Wong, Thomas Jang, Ali H. Shah, Irwin Park, Ximing Yang, Qiang Zhang, Scott Lonning, Beverly A. Teicher, et Chung Lee. 2007. « Tumor Evasion of the Immune System by Converting CD4⁺ CD25⁻ T Cells into CD4⁺ CD25⁺ T Regulatory Cells: Role of Tumor-Derived TGF- β ». *The Journal of Immunology* 178 (5): 2883-92. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.5.2883>.
- London, Cheryl A., Heather L. Gardner, Tamra Mathie, Nicole Stingle, Roberta Portela, Michael L. Pennell, Craig A. Clifford, et al. 2015. « Impact of Toceranib/Piroxicam/Cyclophosphamide Maintenance Therapy on Outcome of Dogs with Appendicular Osteosarcoma Following Amputation and Carboplatin Chemotherapy: A Multi-Institutional Study ». Édité par Daniel Bouvard. *PLOS ONE* 10 (4): e0124889. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124889>.
- Lugano, Roberta, Mohanraj Ramachandran, et Anna Dimberg. 2020. « Tumor Angiogenesis: Causes, Consequences, Challenges and Opportunities ». *Cellular and Molecular Life Sciences* 77 (9): 1745-70. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03351-7>.
- MacDonald, Valerie. 2009. « Oncology Corner Le Coin de l'oncologie ». *On Colo g i e* 50: 4.
- Maiti, Rituparna. 2014. « Metronomic Chemotherapy ». *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics* 5 (3): 186. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.136098>.
- Malik, Prabhat Singh, Vinod Raina, et Nicolas André. 2014. « Metronomics as Maintenance Treatment in Oncology: Time for Chemo-Switch ». *Frontiers in Oncology* 4 (avril). <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00076>.

- Mantovani, Alberto. 2010. « The Growing Diversity and Spectrum of Action of Myeloid-Derived Suppressor Cells ». *European Journal of Immunology* 40 (12): 3317-20. <https://doi.org/10.1002/eji.201041170>.
- Maraveyas, A, T Lam, J W Hetherington, et J Greenman. 2005. « Can a Rational Design for Metronomic Chemotherapy Dosing Be Devised? » *British Journal of Cancer* 92 (8): 1588-90. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602474>.
- Marconato, Laura, Carmit Chalfon, Riccardo Finotello, Gerry Polton, Maria E Vasconi, Maurizio Annoni, Damiano Stefanello, et al. 2019. « Adjuvant Anthracycline-based vs Metronomic Chemotherapy vs No Medical Treatment for Dogs with Metastatic Splenic Hemangiosarcoma: A Multi-institutional Retrospective Study of the Italian Society of Veterinary Oncology », 8.
- Marfels, Christian, Miriam Hoehn, Ernst Wagner, et Michael Günther. 2013. « Characterization of in Vivo Chemoresistant Human Hepatocellular Carcinoma Cells with Transendothelial Differentiation Capacities ». *BMC Cancer* 13 (avril): 176. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-176>.
- Martin-Padura, Ines, Paola Marighetti, Alice Agliano, Federico Colombo, Leyre Larzabal, Miriam Redrado, Anne-Marie Bleau, Celia Prior, Francesco Bertolini, et Alfonso Calvo. 2012. « Residual Dormant Cancer Stem-Cell Foci Are Responsible for Tumor Relapse after Antiangiogenic Metronomic Therapy in Hepatocellular Carcinoma Xenografts ». *Laboratory Investigation* 92 (7): 952-66. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2012.65>.
- Masferrer, J. L., K. M. Leahy, A. T. Koki, B. S. Zweifel, S. L. Settle, B. M. Woerner, D. A. Edwards, A. G. Flickinger, R. J. Moore, et K. Seibert. 2000. « Antiangiogenic and Antitumor Activities of Cyclooxygenase-2 Inhibitors ». *Cancer Research* 60 (5): 1306-11.
- Matar, Pablo, Viviana Rozados, Silvia Gervasoni, et Graciela Scharovsky. 2002. « Th2/Th1 switch induced by a single low dose of cyclophosphamide in a rat metastatic lymphoma model ». *Cancer Immunology, Immunotherapy* 50 (11): 588-96. <https://doi.org/10.1007/s00262-001-0237-3>.
- Matsuyama, Arata, Valerie J Poirier, Robert A Foster, et Anthony J Mutsaers. 2018. « Adjuvant Doxorubicin with or without Metronomic Cyclophosphamide for Canine Splenic Hemangiosarcoma », 9.
- Matsuyama, Arata, Valerie J. Poirier, Fernanda Mantovani, Robert A. Foster, et Anthony J. Mutsaers. 2017. « Adjuvant Doxorubicin with or without Metronomic Cyclophosphamide for Canine Splenic Hemangiosarcoma ». *Journal of the American Animal Hospital Association* 53 (6): 304-12. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6540>.
- Mavroeidis, L., H. Sheldon, E. Briasoulis, M. Marselos, P. Pappas, et A. L. Harris. 2015. « Metronomic Vinorelbine: Anti-Angiogenic Activity in Vitro in Normoxic and Severe Hypoxic Conditions, and Severe Hypoxia-Induced Resistance to Its Anti-Proliferative Effect with Reversal by Akt Inhibition ». *International Journal of Oncology* 47 (2): 455-64. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3059>.
- Meehan, Brian, Delphine Garnier, Alexander Dombrovsky, Karrie Lau, Esterina D'Asti, Nathalie Magnus, et Janusz Rak. 2014. « Ageing-Related Responses to Antiangiogenic Effects of Sunitinib in Atherosclerosis-Prone Mice ». *Mechanisms of Ageing and Development* 140 (septembre): 13-22. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2014.07.003>.
- Mehrling, Thomas. 2015. « Chemotherapy Is Getting 'Smarter' ». *Future Oncology* 11 (4): 549-52. <https://doi.org/10.2217/fon.14.248>.

- Mei, Xin, Yin-Sheng Chen, Fu-Rong Chen, Shao-Yan Xi, et Zhong-Ping Chen. 2017. « Glioblastoma Stem Cell Differentiation into Endothelial Cells Evidenced through Live-Cell Imaging ». *Neuro-Oncology* 19 (8): 1109-18. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox016>.
- Meng, Fanyin, Roger Henson, et Tushar Patel. 2007. « Chemotherapeutic Stress Selectively Activates NF-Kappa B-Dependent AKT and VEGF Expression in Liver Cancer-Derived Endothelial Cells ». *American Journal of Physiology. Cell Physiology* 293 (2): C749-760. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00537.2006>.
- Mitchell, L., D.H. Thamm, et B.J. Biller. 2012. « Clinical and Immunomodulatory Effects of Toceranib Combined with Low-Dose Cyclophosphamide in Dogs with Cancer ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26 (2): 355-62. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00883.x>.
- Mullin, Christine, et Craig A. Clifford. 2019. « Histiocytic Sarcoma and Hemangiosarcoma Update ». *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 49 (5): 855-79. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.04.009>.
- Mutsaers, Anthony J. 2007. « Chemotherapy: New Uses for Old Drugs ». *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 37 (6): 1079-90. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.07.002>.
- . 2009. « Metronomic Chemotherapy ». *Topics in Companion Animal Medicine* 24 (3): 137-43. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.03.004>.
- Muzy, Sandrine. 2017. « La chimiothérapie métronomique chez le chien : Synthèse bibliographique et étude rétrospective de 44 cas traités à Vetagro Sup entre 2012 et 2016 ». Thèse de doctorat vétérinaire, Lyon : Université Claude Bernard.
- Natale, Gianfranco, et Guido Bocci. 2018. « Does Metronomic Chemotherapy Induce Tumor Angiogenic Dormancy? A Review of Available Preclinical and Clinical Data ». *Cancer Letters* 432 (septembre): 28-37. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.06.002>.
- National Center for Biotechnology Information, National Center for Biotechnology, U. S. National Library of Medicine 8600 Rockville Pike, Bethesda MD, et 20894 Usa. s. d. « National Center for Biotechnology Information ». Consulté le 6 juillet 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- Ng, Sylvia S.W., et William Figg, II. 2004. « Upregulation of Endogenous Angiogenesis Inhibitors: A Mechanism of Action of Metronomic Chemotherapy ». *Cancer Biology & Therapy* 3 (12): 1212-13. <https://doi.org/10.4161/cbt.3.12.1369>.
- Nguyen LT, Lind EF, et Ohashi PS. 2013. « The Immune system and Immunotherapy ». In *The basic science of Oncology*, 514-28. New York: McGraw Hill Professional.
- Noguera-Troise, Irene, Christopher Daly, Nicholas J. Papadopoulos, Sandra Coetzee, Pat Boland, Nicholas W. Gale, Hsin Chieh Lin, George D. Yancopoulos, et Gavin Thurston. 2006. « Blockade of Dll4 Inhibits Tumour Growth by Promoting Non-Productive Angiogenesis ». *Nature* 444 (7122): 1032-37. <https://doi.org/10.1038/nature05355>.
- Nolan, D. J., A. Ciarrocchi, A. S. Mellick, J. S. Jaggi, K. Bambino, S. Gupta, E. Heikamp, et al. 2007. « Bone Marrow-Derived Endothelial Progenitor Cells Are a Major Determinant of Nascent Tumor Neovascularization ». *Genes & Development* 21 (12): 1546-58. <https://doi.org/10.1101/gad.436307>.
- O'Neill, K., A. Guth, B. Biller, R. Elmslie, et S. Dow. 2009. « Changes in Regulatory T Cells in Dogs with Cancer and Associations with Tumor Type ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23 (4): 875-81. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0333.x>.

- Ordre national des vétérinaires. s. d. « Fiche technique n° 15 : Modalités d'information à l'attention du propriétaire ou détenteur de l'animal, cas particulier d'un traitement par administration orale quotidienne par le propriétaire à son domicile ».
- . s. d. « Guide réglementaire : bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire ».
- Páez, David, Melissa J. Labonte, Pierre Bohanes, Wu Zhang, Leonor Benhanim, Yan Ning, Takeru Wakatsuki, Fotios Loupakis, et Heinz-Josef Lenz. 2012. « Cancer Dormancy: A Model of Early Dissemination and Late Cancer Recurrence ». *Clinical Cancer Research* 18 (3): 645-53. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2186>.
- Pasquier, Eddy, Maria-Pia Tuset, Janine Street, Snega Sinnappan, Karen L MacKenzie, Diane Braguer, Nicolas Andre, et Maria Kavallaris. 2013. « Concentration- and Schedule-Dependent Effects of Chemotherapy on the Angiogenic Potential and Drug Sensitivity of Vascular Endothelial Cells », 14.
- Patenaude, Alexandre, Jeremy Parker, et Aly Karsan. 2010. « Involvement of Endothelial Progenitor Cells in Tumor Vascularization ». *Microvascular Research* 79 (3): 217-23. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2010.01.007>.
- Philips, Frederick S, Stephen S Sternberg, Alice P Cronin, et Pedro M Vii. 1961. « Cyclophosphamide and Urinary Bladder Toxicity ». *Cancer Research*, 19.
- Pierini, Alessio, Guido Bocci, Mario Giorgi, Helen Owen, et Veronica Marchetti. 2012. « From Humans to Dogs and Back: The Translational Lesson of Metronomic Chemotherapy ». *American Journal of Animal and Veterinary Sciences* 7 (4): 198-212. <https://doi.org/10.3844/ajavsp.2012.198.212>.
- Polton, G, R Finotello, S Sabattini, F Rossi, P Laganga, M E Vasconi, A Barbanera, K Stiborova, C Rohrer Bley, et L Marconato. 2018. « Survival Analysis of Dogs with Advanced Primary Lung Carcinoma Treated by Metronomic Cyclophosphamide, Piroxicam and Thalidomide », 10.
- Rack J. 2013. « Angiogenesis ». In *Basic Science of Oncology*, 256-70. New York: McGraw Hill Professional.
- Ramchandani D., Alexander, et V. Mittal V. 2020. « Thrombospondin ». In *Tumor Microenvironment: Extracellular Matrix Components – Part B*, 1272:133-47. Advances in Experimental Medicine and Biology. Cham: Springer International Publishing. <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-48457-6>.
- Rebhun, R. B., M. S. Kent, S. A. E. B. Borroffka, S. Frazier, K. Skorupski, et C. O. Rodriguez. 2011. « CHOP Chemotherapy for the Treatment of Canine Multicentric T-Cell Lymphoma ». *Veterinary and Comparative Oncology* 9 (1): 38-44. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2010.00230.x>.
- Reya, Tannishtha, Sean J. Morrison, Michael F. Clarke, et Irving L. Weissman. 2001. « Stem Cells, Cancer, and Cancer Stem Cells ». *Nature* 414 (6859): 105-11. <https://doi.org/10.1038/35102167>.
- Ribatti, Domenico, Beatrice Nico, Carlo Floris, Domenica Mangieri, Franca Piras, Maria Grazia Ennas, Angelo Vacca, et Paola Sirigu. 2005. « Microvascular Density, Vascular Endothelial Growth Factor Immunoreactivity in Tumor Cells, Vessel Diameter and Intussusceptive Microvascular Growth in Primary Melanoma ». *Oncology Reports* 14 (1): 81-84.
- Riesco-Martinez, Maria, Karla Parra, Ronak Saluja, Giulio Francia, et Urban Emmenegger. 2017. « Resistance to Metronomic Chemotherapy and Ways to Overcome It ». *Cancer Letters* 400 (août): 311-18. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.02.027>.

- Sahora, A.I., A.W. Rusk, J. Henkin, E.M. McKeegan, Y. Shi, et C. Khanna. 2012. « Prospective Study of Thrombospondin-1 Mimetic Peptides, ABT-510 and ABT-898, in Dogs with Soft Tissue Sarcoma ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26 (5): 1169-76. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00966.x>.
- Sakai, K., S. Maeda, Y. Yamada, J. K. Chambers, K. Uchida, H. Nakayama, T. Yonezawa, et N. Matsuki. 2018. « Association of Tumour-Infiltrating Regulatory T Cells with Adverse Outcomes in Dogs with Malignant Tumours ». *Veterinary and Comparative Oncology* 16 (3): 330-36. <https://doi.org/10.1111/vco.12383>.
- Salem, Mohamed L., Sabry A. El-Naggar, et David J. Cole. 2010. « Cyclophosphamide Induces Bone Marrow to Yield Higher Numbers of Precursor Dendritic Cells in Vitro Capable of Functional Antigen Presentation to T Cells in Vivo ». *Cellular Immunology* 261 (2): 134-43. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2009.11.011>.
- Schrempp, Diane R., Michael O. Childress, Jane C. Stewart, Tiffany N. Leach, Kean Ming Tan, Andrew H. Abbo, Amalia E. de Gortari, Patty L. Bonney, et Deborah W. Knapp. 2013. « Metronomic Administration of Chlorambucil for Treatment of Dogs with Urinary Bladder Transitional Cell Carcinoma ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 242 (11): 1534-38. <https://doi.org/10.2460/javma.242.11.1534>.
- Semenza, Gregg L. 2007. « Evaluation of HIF-1 Inhibitors as Anticancer Agents ». *Drug Discovery Today* 12 (19-20): 853-59. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.08.006>.
- Shaked, Yuval, Francesco Bertolini, Shan Man, Michael S. Rogers, Dave Cervi, Thomas Foutz, Kimberley Rawn, et al. 2005. « Genetic Heterogeneity of the Vasculogenic Phenotype Parallels Angiogenesis; Implications for Cellular Surrogate Marker Analysis of Antiangiogenesis ». *Cancer Cell* 7 (1): 101-11. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.11.023>.
- Shaked, Yuval, Urban Emmenegger, Giulio Francia, Limor Chen, Christina R. Lee, Shan Man, Armen Paraghamian, Yaacov Ben-David, et Robert S. Kerbel. 2005. « Low-Dose Metronomic Combined with Intermittent Bolus-Dose Cyclophosphamide Is an Effective Long-Term Chemotherapy Treatment Strategy ». *Cancer Research* 65 (16): 7045-51. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0765>.
- Shurin, Galina V., Irina L. Tourkova, Ramon Kaneno, et Michael R. Shurin. 2009. « Chemotherapeutic Agents in Noncytotoxic Concentrations Increase Antigen Presentation by Dendritic Cells via an IL-12-Dependent Mechanism ». *The Journal of Immunology* 183 (1): 137-44. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900734>.
- Simpson, Siobhan, Mark David Dunning, Simone de Brot, Llorenç Grau-Roma, Nigel Patrick Mongan, et Catrin Sian Rutland. 2017. « Comparative Review of Human and Canine Osteosarcoma: Morphology, Epidemiology, Prognosis, Treatment and Genetics ». *Acta Veterinaria Scandinavica* 59 (1): 71. <https://doi.org/10.1186/s13028-017-0341-9>.
- Simsek, Cem, Ece Esin, et Suayib Yalcin. 2019. « Metronomic Chemotherapy: A Systematic Review of the Literature and Clinical Experience ». *Journal of Oncology* 2019 (mars): 1-31. <https://doi.org/10.1155/2019/5483791>.
- Singh, A, et J Settleman. 2010. « EMT, Cancer Stem Cells and Drug Resistance: An Emerging Axis of Evil in the War on Cancer ». *Oncogene* 29 (34): 4741-51. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.215>.
- Singh, Rajesh K., Sahil Kumar, D.N. Prasad, et T.R. Bhardwaj. 2018. « Therapeutic Journey of Nitrogen Mustard as Alkylating Anticancer Agents: Historic to Future Perspectives ».

- European Journal of Medicinal Chemistry* 151 (mai): 401-33.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.04.001>.
- Sistigu, Antonella, Sophie Viaud, Nathalie Chaput, Laura Bracci, Enrico Proietti, et Laurence Zitvogel. 2011. « Immunomodulatory Effects of Cyclophosphamide and Implementations for Vaccine Design ». *Seminars in Immunopathology* 33 (4): 369-83.
<https://doi.org/10.1007/s00281-011-0245-0>.
- Skipper, H. E., F. M. Schabel, L. B. Mellett, J. A. Montgomery, L. J. Wilkoff, H. H. Lloyd, et R. W. Brockman. 1970. « Implications of Biochemical, Cytokinetic, Pharmacologic, and Toxicologic Relationships in the Design of Optimal Therapeutic Schedules ». *Cancer Chemotherapy Reports* 54 (6): 431-50.
- Tanaka, Atsushi, et Shimon Sakaguchi. 2019. « Targeting Treg Cells in Cancer Immunotherapy ». *European Journal of Immunology*, juillet, eji.201847659.
<https://doi.org/10.1002/eji.201847659>.
- Tanaka, Hiroaki, Hironori Matsushima, Akiko Nishibu, Björn E. Clausen, et Akira Takashima. 2009. « Dual Therapeutic Efficacy of Vinblastine as a Unique Chemotherapeutic Agent Capable of Inducing Dendritic Cell Maturation ». *Cancer Research* 69 (17): 6987-94.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-1106>.
- Tesniere, Antoine, Lionel Apetoh, Francois Ghiringhelli, Nicholas Joza, Theocharis Panaretakis, Oliver Kepp, Frederic Schlemmer, Laurence Zitvogel, et Guido Kroemer. 2008. « Immunogenic Cancer Cell Death: A Key-Lock Paradigm ». *Current Opinion in Immunology* 20 (5): 504-11. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2008.05.007>.
- Toomey, D.P., J.F. Murphy, et K.C. Conlon. 2009. « COX-2, VEGF and Tumour Angiogenesis ». *The Surgeon* 7 (3): 174-80. [https://doi.org/10.1016/S1479-666X\(09\)80042-5](https://doi.org/10.1016/S1479-666X(09)80042-5).
- Treggiari, Elisabetta, Juan F Borrego, Irina Gramer, Paola Valenti, Aaron Harper, Riccardo Finotello, Cristina Toni, Priscilla Laomedonte, et Giorgio Romanelli. 2019. « Retrospective Comparison of First-line Adjuvant Anthracycline vs Metronomic-based Chemotherapy Protocols in the Treatment of Stage I and II Canine Splenic Haemangiosarcoma », 9.
- Tripp, C.D., J. Fidel, C.L. Anderson, M. Patrick, C. Pratt, R. Sellon, et J.N. Bryan. 2011. « Tolerability of Metronomic Administration of Lomustine in Dogs with Cancer: Metronomic Administration of Lomustine ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25 (2): 278-84. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0684.x>.
- Vacca, Angelo, Monica Iurlaro, Domenico Ribatti, Monica Minischetti, Beatrice Nico, Roberto Ria, Antonio Pellegrino, et Franco Dammacco. 1999. « Antiangiogenesis Is Produced by Nontoxic Doses of Vinblastine ». *Blood* 94 (12): 4143-55.
<https://doi.org/10.1182/blood.V94.12.4143>.
- Vasan, Neil, José Baselga, et David M. Hyman. 2019. « A View on Drug Resistance in Cancer ». *Nature* 575 (7782): 299-309. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1730-1>.
- Veterinary Cooperative Oncology Group (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>.
- Vincent, Julie, Grégoire Mignot, Fanny Chalmin, Sylvain Ladoire, Mélanie Bruchard, Angélique Chevriaux, François Martin, Lionel Apetoh, Cédric Rébé, et François Ghiringhelli. 2010. « 5-Fluorouracil Selectively Kills Tumor-Associated Myeloid-Derived Suppressor Cells Resulting in Enhanced T Cell-Dependent Antitumor

- Immunity ». *Cancer Research* 70 (8): 3052-61. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3690>.
- Vives, Marta, Mireia M. Ginestà, Kristina Gracova, Mariona Graupera, Oriol Casanovas, Gabriel Capellà, Teresa Serrano, Berta Laquente, et Francesc Viñals. 2013. « Metronomic Chemotherapy Following the Maximum Tolerated Dose Is an Effective Anti-Tumour Therapy Affecting Angiogenesis, Tumour Dissemination and Cancer Stem Cells: MET as a Maintenance Multi-Target Therapy ». *International Journal of Cancer* 133 (10): 2464-72. <https://doi.org/10.1002/ijc.28259>.
- Walia, Amit, Jessica F. Yang, Yu-hui Huang, Mark I. Rosenblatt, Jin-Hong Chang, et Dimitri T. Azar. 2015. « Endostatin's Emerging Roles in Angiogenesis, Lymphangiogenesis, Disease, and Clinical Applications ». *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 1850 (12): 2422-38. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2015.09.007>.
- Wang, Yi, Yushui Ma, Ying Fang, Shengdi Wu, Lili Liu, Da Fu, et Xizhong Shen. 2012. « Regulatory T Cell: A Protection for Tumour Cells ». *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 16 (3): 425-36. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2011.01437.x>.
- Wassetian, Todd H, et Milan Slavik. 1974. « Methyl-CCNU in Clinical Cancer Therapy », 19.
- Weir, Genevieve M, Olga Hrytsenko, Marianne M Stanford, Neil L Berinstein, Mohan Karkada, Robert S Liwski, et Marc Mansour. 2014. « Metronomic Cyclophosphamide Enhances HPV16E7 Peptide Vaccine Induced Antigen-Specific and Cytotoxic T-Cell Mediated Antitumor Immune Response ». *Onc Immunology* 3 (8): e953407. <https://doi.org/10.4161/21624011.2014.953407>.
- Weller, Michael, et Emilie Le Rhun. 2020. « How Did Lomustine Become Standard of Care in Recurrent Glioblastoma? ». *Cancer Treatment Reviews* 87 (juillet): 102029. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102029>.
- Whitehurst, Angelique W. 2014. « Cause and Consequence of Cancer/Testis Antigen Activation in Cancer ». *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 54 (1): 251-72. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011112-140326>.
- Wing, Kajsa, Yasushi Onishi, Paz Prieto-Martin, Tomoyuki Yamaguchi, Makoto Miyara, Zoltan Fehervari, Takashi Nomura, et Shimon Sakaguchi. 2008. « CTLA-4 Control over Foxp3+ Regulatory T Cell Function ». *Science (New York, N.Y.)* 322 (5899): 271-75. <https://doi.org/10.1126/science.1160062>.
- Wu, Junjie, et David J. Waxman. 2018. « Immunogenic Chemotherapy: Dose and Schedule Dependence and Combination with Immunotherapy ». *Cancer Letters* 419 (avril): 210-21. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.01.050>.
- Yan, Hong, Xin Chen, Qiuping Zhang, Jichao Qin, Hangwen Li, Can Liu, Tammy Calhoun-Davis, et al. 2011. « Drug-Tolerant Cancer Cells Show Reduced Tumor-Initiating Capacity: Depletion of CD44+ Cells and Evidence for Epigenetic Mechanisms ». Édité par Amit Singh. *PLoS ONE* 6 (9): e24397. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024397>.
- Yihai C., et Xue L. 2004. « Angiostatin ». *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 30 (1): 83-93. <https://doi.org/10.1055/s-2004-822973>.
- Zappavigna, Silvia, Alessia Maria Cossu, Anna Grimaldi, Marco Bocchetti, Giuseppe Andrea Ferraro, Giovanni Francesco Nicoletti, Rosanna Filosa, et Michele Caraglia. 2020. « Anti-Inflammatory Drugs as Anticancer Agents ». *International Journal of Molecular Sciences* 21 (7): 2605. <https://doi.org/10.3390/ijms21072605>.

LA CHIMIOTHÉRAPIE MÉTRONOMIQUE CHEZ LE CHIEN : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET RÉTROSPECTIVE ENTRE 2012 ET 2021

Auteur

BROSSETTE Maxence

Résumé

La chimiothérapie métronomique est une thérapie multiciblée qui consiste en l'administration fréquente, souvent quotidienne, de faibles doses d'agents cytotoxiques par les propriétaires. Cette thérapie cible principalement le micro-environnement tumoral en luttant contre la néoangiogenèse tumorale et en stimulant l'immunité locale. On peut la retrouver en association de divers molécules, comme des AINS ou des ITK, mais également avec la chimiothérapie conventionnelle, au sein de divers protocoles comme le « chemo-switch ». Les indications de ce traitement sont uniquement palliative, comme le prouvent la bibliographie et cette étude rétrospective sur 87 cas. Les résultats concernant cette thérapie se font de plus en plus nombreux et sont encourageants, bien qu'elle ne soit utilisée qu'au sein des rares centres spécialisés. Deux molécules sont retrouvées majoritairement dans cette étude, le cyclophosphamide et le chlorambucil, le plus souvent associées à des AINS. On note un maintien de la qualité de vie des patients traités tout en observant une toxicité faible. De plus, il s'agit d'une thérapie peu onéreuse, moins contraignante que son équivalent classique et qui offre des possibilité de traitement lorsque toutes les autres options sont inenvisageables. De nombreuses zones d'ombres restent cependant à éclaircir, tant sur les protocoles les plus pertinents que sur l'exposition des propriétaires.

Mots-clés

Cancer, Chien, Chimiothérapie, Métronomique,

Jury

Président du jury : Pr **SERVIEN Elvire**
Directeur de thèse : Pr **PONCE Frédérique**
2^{ème} assesseur : Pr **BERNY Philippe**