

## **CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON**

Année 2022 - Thèse n° 77

ETUDE PROSPECTIVE DE L'UTILISATION DU CARBOPLATINE PAR VOIE INTRAVEINEUSE ET  
INTRATUMORALE EN ELECTROCHIMIOThERAPIE DANS LE CADRE DU TRAITEMENT DU  
CARCINOME EPIDERMOÏDE CUTANE CHEZ LE CHAT

## **THESE**

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

Et soutenue publiquement le 28 octobre 2022  
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

*EON Jean-Baptiste*



## **CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON**

Année 2022 - Thèse n° 77

ETUDE PROSPECTIVE DE L'UTILISATION DU CARBOPLATINE PAR VOIE INTRAVEINEUSE ET  
INTRATUMORALE EN ELECTROCHIMIOThERAPIE DANS LE CADRE DU TRAITEMENT DU  
CARCINOME EPIDERMOÏDE CUTANE CHEZ LE CHAT

## **THESE**

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

Et soutenue publiquement le 28 octobre 2022  
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

*EON Jean-Baptiste*



## Liste des enseignants du Campus vétérinaire de Lyon (26-01-2022)

Mme	ABITBOL	Marie	Professeur
M.	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Mme	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Mme	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Mme	BECKER	Claire	Maître de conférences
Mme	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Mme	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
M.	BENOIT	Etienne	Professeur
M.	BERNY	Philippe	Professeur
Mme	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
M.	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
M.	BRUTO	Maxime	Maître de conférences Stagiaire
M.	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
M.	BUFF	Samuel	Professeur
M.	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
M.	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
M.	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Mme	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
M.	CHABANNE	Luc	Professeur
Mme	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
M.	CHAMEL	Gabriel	Maître de conférences
M.	CHETOT	Thomas	Maître de conférences Stagiaire
Mme	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Maître de conférences
Mme	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Mme	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Mme	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
M.	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
M.	GALIA	Wessam	Maître de conférences
M.	GILLET	Benoit	AERC
Mme	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
M.	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Mme	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Mme	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Mme	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
M.	JUNOT	Stéphane	Professeur
M.	KODJO	Angeli	Professeur
Mme	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Mme	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Mme	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Mme	LE GRAND	Dominique	Professeur
Mme	LEBLOND	Agnès	Professeur
Mme	LEDOUX	Dorothée	Maître de conférences
M.	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Mme	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
M.	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
M.	LEPAGE	Olivier	Professeur
Mme	LOUZIER	Vanessa	Professeur
M.	LURIER	Thibaut	Maître de conférences Stagiaire
M.	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences Stagiaire
M.	MARCHAL	Thierry	Professeur
Mme	MOSCA	Marion	Maître de conférences
M.	MOUNIER	Luc	Professeur
Mme	PEROZ	Carole	Maître de conférences
M.	PIN	Didier	Professeur
Mme	PONCE	Frédérique	Professeur
Mme	PORTIER	Karine	Professeur
Mme	POUZOT-NEVORET	Céline	Maître de conférences
Mme	PROUILLAC	Caroline	Professeur
Mme	REMY	Denise	Professeur
Mme	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
M.	ROGER	Thierry	Professeur
M.	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
M.	SCHRAMME	Michael	Professeur
Mme	SERGENTET	Delphine	Professeur
M.	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Mme	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
M.	VIGUIER	Eric	Professeur
Mme	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothée	Chargé d'enseignement contractuel
M.	ZENNER	Lionel	Professeur



## **Remerciements**

**A Monsieur le Professeur Jean-Yves BLAY,**

*du centre Léon Bérard,*

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse*

*Hommages respectueux*

**A Madame le Professeur Frédérique PONCE,**

*du campus vétérinaire de VetAgro Sup de Lyon,*

*Qui m'a fait l'honneur de me proposer, d'encadrer et de corriger ce travail,*

*Pour sa bienveillance, sa confiance et ses conseils avisés,*

*Toute ma reconnaissance*

**A Monsieur le Professeur Philippe BERNY,**

*du campus vétérinaire de VetAgro Sup de Lyon,*

*Qui m'a accompagné toute ma scolarité, accepté de juger ce travail et faire partie de ce jury  
de thèse,*

*Sincères remerciements*

**A l'ensemble de l'équipe du service d'oncologie du CHUVAC de Vetagro Sup,**

*Pour la mise en place de l'étude, le recueil des cas et leur confiance,*

*Sincères remerciements*

**A Madame le Docteur Mathilde Lajoinie,**

*Pour ton aide dans la rédaction et la construction de cette étude*

*Sincères remerciements*









# Table des matières

<b>Table des figures</b> .....	13
<b>Table des tableaux</b> .....	15
<b>Liste des abréviations</b> .....	17
<b>Introduction</b> .....	19
I. Le carcinome épidermoïde du chat : présentation et démarche clinique .....	21
A. Epidémiologie.....	21
1. Age et prédisposition raciale.....	21
2. Localisation et répartition .....	22
a) Localisation cutanée monocentrique.....	22
b) Localisation oculaire et annexes oculaires.....	24
c) Localisation cutanée multicentrique.....	24
B. Etiologie et physiopathologie.....	26
1. Agents physiques induisant : rayonnements solaires.....	26
2. Agents viraux.....	27
a) Les papillomavirus.....	27
b) Les virus FIV/FelV.....	28
3. Les cyclooxygénases.....	28
C. Démarche diagnostique lors de carcinome épidermoïde.....	31
1. Présentation clinique .....	31
a) Le carcinome épidermoïde cutané.....	31
2. Démarche diagnostique .....	33
a) Examen direct de la tumeur .....	33
b) Examens cytologiques et histologiques .....	33
3. Bilan d'extension .....	34
a) Bilan d'extension régionale .....	34
b) Bilan d'extension à distance.....	34
c) Bilan de l'état général : biochimie sanguine et hématologie .....	35
4. Pronostic : grades et stade clinique .....	36

a)	Grading de la tumeur .....	36
b)	Stade clinique .....	37
D.	Prise en charge thérapeutique hors électrochimiothérapie.....	39
1.	La chirurgie oncologique .....	39
2.	La radiothérapie .....	39
(a)	Principes généraux.....	39
(b)	Radiothérapie externe .....	41
(c)	Brachythérapie.....	42
3.	Thérapie photodynamique.....	45
4.	La chimiothérapie.....	46
5.	Cryochirurgie .....	47
6.	Autres traitements .....	48
II.	Le carboplatine .....	51
A.	Généralités sur les dérivés de platine .....	51
1.	Historique de l'utilisation .....	51
2.	Formule .....	51
3.	Propriétés physiques et chimiques .....	52
B.	Pharmacocinétique du carboplatine .....	53
1.	Absorption.....	54
2.	Distribution et métabolisme .....	55
3.	Élimination .....	55
C.	Pharmacodynamie du carboplatine : mécanisme d'action cytotoxique .....	58
D.	Toxicité du carboplatine.....	59
1.	Toxicité chez l'homme.....	61
2.	Toxicité chez les carnivores domestiques .....	61
E.	Utilisation thérapeutique du carboplatine .....	63
1.	Calcul de la dose.....	63
2.	Règlementation de l'utilisation des produits anticancéreux vétérinaire .....	63
a)	Une utilisation limitée à certains vétérinaires .....	64
b)	Organisation et gestion des médicaments.....	64
c)	Condition d'utilisation des produits anticancéreux .....	64
d)	Dangers pour le manipulateur .....	66
e)	Gestion de la cage d'hospitalisation .....	66

3.	Prise en charge de l’animal et de sa chimiothérapie .....	66
III.	Etude prospective de l’utilisation du carboplatine par voie intraveineuse et intratumorale en électrochimiothérapie .....	69
A.	L’électrochimiothérapie : principes biologiques et physiques .....	69
1.	Introduction.....	69
2.	Principes cellulaires de l’électroporation.....	69
3.	Principes d’utilisation de l’électrochimiothérapie .....	71
a)	Bénéfice de l’électroporation sur la pénétration tissulaire .....	71
b)	Utilisation chez l’homme de l’électrochimiothérapie.....	72
c)	Protocole d’utilisation en médecine vétérinaire .....	73
4.	Appareils d’électrochimiothérapie utilisés .....	74
B.	Résultats des études publiées utilisant l’électrochimiothérapie pour le traitement du carcinome épidermoïde cutané du chat .....	76
1.	Etudes de Spugnigni <i>et al.</i> .....	76
a)	Première étude préliminaire de 2009 par voie intratumorale .....	76
b)	Seconde étude de 2015 par voie intraveineuse.....	77
2.	Etude de Tozon <i>et al.</i> .....	78
3.	Etude de Dos Anjos <i>et al.</i> .....	79
4.	Etude de Simcic <i>et al.</i> .....	80
5.	Conclusion et limites de ces différentes études .....	80
C.	Etude préliminaire sur l’utilisation du carboplatine par électrochimiothérapie par voie intraveineuse et intratumorale dans le cadre du traitement du carcinome épidermoïde cutané du chat.....	82
1.	Introduction et visée de l’étude.....	82
2.	Matériel et méthode .....	82
3.	Résultats.....	83
4.	Discussion.....	86
a)	Efficacité du traitement : comparaisons aux autres thérapies décrites .....	86
b)	Tolérance au traitement .....	87
c)	Limites de l’administration intratumorale .....	88
d)	Perspectives d’améliorations de l’étude.....	88
	<b>Conclusion</b> .....	<b>91</b>
	<b>Bibliographie</b> .....	<b>93</b>
	<b>Annexe</b> .....	<b>101</b>



## Table des figures

Figure 1 : carcinome épidermoïde invasif à l'oreille, (source : Service de dermatologie VetAgro Sup).....	23
Figure 2 : Chat de 9 ans atteint d'un carcinome épidermoïde (Source : service de dermatologie, VetAgro Sup) .....	24
Figure 3 : chat atteint d'un carcinome de Bowen, (Source : Service de Dermatologie, VetAgro Sup).....	25
Figure 4 : Fonction de p53 dans la réponse cellulaire à un évènement mutagène (d'après Meuten DJ, 2002) .....	26
Figure 5 : Lésions croûteuses avec de la kératine sur le bord de l'oreille compatible avec de la kératose solaire (source : Service de Dermatologie, VetAgro Sup) .....	31
Figure 6 : Carcinome épidermoïde de la truffe à l'origine d'une ulcération sanguinolente, source : Service de dermatologie, VetAgro Sup.....	32
Figure 7 : structure chimique du carboplatine.....	51
Figure 8 : structure chimique du cisplatine.....	52
Figure 9 : La réaction d'hydrolyse du cisplatine (A) et du carboplatine (B) à l'origine de la formation du diaquaplatine (C), d'après Chatelut, 2011). .....	53
Figure 10 : Eliminations des dérivés de platine : répartition entre la clairance non rénale et rénale (d'après Chatelut, 2011).....	56
Figure 11 : les différents adduits formés par les dérivés de platine, d'après Chatelut, 2011 .	58
Figure 12 : Préparation du produit sous hotte à flux laminaire (à gauche) et administration du produit avec un système PhaSeal (à droite), Service de cancérologie, CHUVAC VetagroSup.	65
Figure 13 : Principes cellulaires de l'électrochimiothérapie, (Source : Spugnini, Baldi 2019).	70
Figure 14 : Une séance d'électrochimiothérapie sur une tumeur du foie sur un patient de 88 ans, d'après Probst et al., 2018.....	73
Figure 15 : les différentes phases de l'électrochimiothérapie, source : (Spugnini, Baldi 2019) .....	74
Figure 16 : les différentes électrodes utilisées en électrochimiothérapie, (Source : Miklavčič et al. 2014).....	74
Figure 17 : Chat atteint de carcinome épidermoïde sur le planum nasal en consultation (à gauche) et à l'anesthésie avant l'électrochimiothérapie (à droite), (Source : Service de cancérologie, VetAgro Sup).....	84
Figure 18 : Injection intratumorale et intraveineuse de carboplatine sous anesthésie générale, (Source : Service de cancérologie, VetAgro Sup) .....	85
Figure 19 : Electroporation quelques minutes après les injections de carboplatine à l'aide d'un appareil d'électrochimiothérapie, (Source : Service de cancérologie, VetAgro Sup) .....	85
Figure 20 : Photographie à 15 jours suite à la séance d'électrochimiothérapie, (Source : Service de cancérologie, VetAgro Sup).....	85
Figure 21 : Réponse complète à 6 semaines post séance d'électrochimiothérapie, (Source : Service de cancérologie, VetAgro Sup) .....	86





## Table des tableaux

Tableau I : Grade de Broders.....	36
Tableau II : Classification TMN chez les carnivores domestiques.....	37
Tableau III : Résumé des études des réponses à la radiothérapie externe des carcinomes épidermoïdes du chat (Théon et al. 1995; Melzer et al. 2006; Fidel et al. 2001; Lana et al. 1997) .....	42
Tableau IV : Synthèse des réponses à la thérapie photodynamique dans le cadre du traitement du carcinome épidermoïde cutané du chat .....	46
Tableau V : « Grading » de l'intensité des effets secondaires en chimiothérapie chez le chien et le chat défini par le consensus du Veterinary Cooperative Oncology group .....	59
Tableau VI : Nadir des neutrophiles et des plaquettes chez l'homme et le chien .....	61
Tableau VII : Données sur l'activité cellulaire in vivo et in vitro des agents anticancéreux avec l'électroporation, (Miklavčič et al. 2014) .....	71



## Liste des abréviations

ASV : Auxiliaire spécialisée vétérinaire

ECT : Electrochimiothérapie

NFS : Numération Formule Sanguine

Gy : Gray

IT : Intratumorale

IV : Intraveineuse

PD : Progression (Progressive Disease)

RC : Réponse complète

RP : Réponse partielle

SD : Stabilisation (Stable Disease)

cSCC : carcinome épidermoïde cutané (cutaneous Squamous Cell Carcinoma)

SCC : carcinome épidermoïde (Squamous Cell Carcinoma)



# Introduction

La cancérologie en médecine vétérinaire est une discipline en pleine essor. L'augmentation de la longévité des animaux de compagnie liée aux progrès médicaux offre à l'oncologie vétérinaire une place de plus en plus importante. Les outils diagnostiques ainsi que les voies thérapeutiques se multiplient.

Le carcinome épidermoïde est une tumeur maligne fréquente chez le chat. Elle se forme à partir des tissus épithéliaux malpighiens, naissant du stratum spinosum de l'épiderme pour les formes cutanées ou d'une muqueuse pour les autres formes. Cette tumeur se développe progressivement en passant d'une forme superficielle et circonscrite, le carcinome épidermoïde in situ, à une forme infiltrante, le carcinome épidermoïde invasif. Pour les formes cutanées de cette tumeur, la localisation influence le choix thérapeutique. Pour certaines localisations, la chirurgie n'est pas envisageable du fait de son caractère délabrant. La radiothérapie présente des résultats intéressants mais il n'existe en France que quelques centres d'oncologie qui développent ces techniques. Son accessibilité et son coût limitent par conséquent son utilisation.

L'électrochimiothérapie est une thérapie qui nécessite du matériel accessible et offre des soins moins onéreux. Celle-ci vise à injecter un agent anticancéreux couplé à une électroporation. Le but est d'augmenter la pénétration des molécules dans les cellules cancéreuses en augmentant localement les doses. Cette méthode a permis d'obtenir des résultats intéressants avec la bléomycine pour les carcinomes épidermoïdes cutanés du chat. Cependant, cette molécule n'est pas accessible aux vétérinaires en France.

A l'inverse, le carboplatine, agent de chimiothérapie alkylant, est disponible en France. Cette molécule est bien tolérée chez le chat par voie intraveineuse ou intratumorale.

L'objectif de cette étude est de s'assurer de la bonne tolérance du traitement en électrochimiothérapie et de démontrer son efficacité, en utilisant du carboplatine par voie intraveineuse et intratumorale pour la prise en charge des carcinomes épidermoïdes cutanés du chat.

Les deux premières parties de cette thèse forment un travail bibliographique. La première partie fait l'état des lieux des connaissances actuelles sur le carcinome épidermoïde cutané du chat concernant l'épidémiologie, les facteurs prédisposants, les signes cliniques, la démarche diagnostique, les différents stades et grades histologiques ainsi que les possibilités thérapeutiques. La seconde partie étudie le carboplatine à travers ses propriétés chimiques, pharmacodynamique et pharmacocinétique, sa toxicité et son utilisation. L'aspect réglementaire de la manipulation des agents de chimiothérapie est également présenté.

La dernière partie est expérimentale et étudie la tolérance et l'efficacité de l'utilisation du carboplatine par voie intraveineuse et intratumorale en électrochimiothérapie du carcinome épidermoïde félin pour la prise en charge de sept chats présentés au centre hospitalier universitaire de VetAgro Sup Lyon (CHUVAC). Une discussion des résultats en comparaison avec les données de la littérature ainsi qu'une analyse critique de la méthode concluront ce travail.

## I. Le carcinome épidermoïde du chat : présentation et démarche clinique

Le carcinome épidermoïde est une tumeur maligne des cellules issues de l'épithélium. Il se forme à partir des tissus épithéliaux malpighiens, c'est à dire à partir d'une muqueuse ou du stratum spinosum de l'épiderme. Cette tumeur existe chez de nombreuses espèces, notamment chez le chat et le cheval où elle reste la tumeur la plus fréquemment rencontrée. Cette tumeur est également décrite chez l'homme, où on la nomme le plus fréquemment carcinome spinocellulaire.

Cette première partie vise ainsi à faire un état des lieux des connaissances sur le carcinome épidermoïde cutané, et plus particulièrement celui du chat. L'objectif est de présenter les aspects épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques de cette tumeur.

### A. Epidémiologie

#### 1. Age et prédisposition raciale

Le carcinome épidermoïde est une tumeur majeure du chat : elle représente plus de 60% des tumeurs malignes de la cavité orale du chat. (Stebbins, Morse, Goldschmidt 1989). Parmi les tumeurs cutanées, il s'agit d'une des tumeurs les plus communes (Gill et al. 2008; Ho, Smith, Dobromylskyj 2018). Parmi les tumeurs cutanées du chat, le carcinome épidermoïde est la quatrième tumeur la plus représentée chez le chat après le fibrosarcome, le mastocytome et le carcinome basocellulaire (voir Annexe 1) Une récente étude sur 680 tumeurs du chat montre que 35,1% sont des tumeurs cutanées, parmi lesquelles 28,8% sont des carcinomes épidermoïdes. (Manuali et al. 2020)

Le carcinome épidermoïde du chat peut se développer tout au long de la vie du chat. Le taux d'incidence de cette maladie augmente avec l'âge. (Heinrich et al. 2019) Le diagnostic de cette maladie est généralement effectué chez des animaux d'âge moyen à avancé. (Baer, Helton 1993) Il touche majoritairement des chats de plus de 10 ans. L'âge moyen de présentation des signes cliniques est estimé à 12,5 ans. (Verstraete, Lommer, Bezuidenhout 2012). Cependant, cette tumeur peut se développer à tout âge : un cas de carcinome épidermoïde sur un chaton de 5 mois a déjà été rapporté (Vos, van der Gaag 1987), tout comme sur un chat de 21 ans (Stebbins, Morse, Goldschmidt 1989).

Il n'y a pas de prédisposition raciale chez le chat. Il semble pourtant que les chats blancs ou avec les oreilles blanches soient plus particulièrement touchés. On considère que l'incidence est 13,4 fois plus élevée chez ceux-ci. (Dorn, Taylor, Schneider 1971) A l'inverse, les chats de race siamoise semblent moins touchés par le carcinome épidermoïde, du fait de la pigmentation au niveau des oreilles et des extrémités. (Dorn, Taylor, Schneider 1971) Il en est de même pour les races Persans et Himalayans où le risque est plus faible (Miller et al. 1991) (6, 7). D'autre part, le sexe et la stérilisation n'apparaissent pas comme des facteurs prédisposants. (Stebbins, Morse, Goldschmidt 1989)

## 2. Localisation et répartition

### *a) Localisation cutanée monocentrique*

La localisation cutanée est la localisation préférentielle du carcinome épidermoïde chez le chat. (Stebbins, Morse, Goldschmidt 1989). Il faut distinguer deux types de carcinome épidermoïde cutané. Le carcinome épidermoïde in situ est défini comme un carcinome qui n'a pas pénétré la membrane basale de l'épiderme. Cette tumeur est par définition localisée avec peu de risque de métastase. En l'absence de traitement, elle peut évoluer vers le deuxième type, le carcinome épidermoïde invasif, c'est-à-dire qu'elle franchit la membrane basale.





*Figure 1 : carcinome épidermoïde invasif à l'oreille, (source : Service de dermatologie VetAgro Sup)*

La localisation cutanée représente près de 41% des carcinomes épidermoïdes. Il s'agit de la seconde localisation préférentielle après la cavité buccale. (7) Le site principal est situé au niveau de la tête pour plus de 80% des cas, et touche majoritairement les pavillons auriculaires, le nez, les paupières et les lèvres. Concernant la truffe, il s'agit le plus souvent d'une localisation en surface et très rarement dans les cavités nasales. (Mukaratirwa, van der Linde-Sipman, Gruys 2001)



*Figure 2 : Chat de 9 ans atteint d'un carcinome épidermoïde (Source : service de dermatologie, VetAgro Sup)*

*b) Localisation oculaire et annexes oculaires*

Le carcinome épidermoïde se développe majoritairement au niveau des paupières (environ 19% des carcinomes épidermoïdes cutanés). (7) Pour le reste de la cavité orbitaire, il est rarement primaire et pour la plupart du temps secondaire à un envahissement par un carcinome épidermoïde issu d'un tissu à proximité (cavité nasale, oreille, etc).

*c) Localisation cutanée multicentrique*

Certains carcinomes présentent des formes multifocales, visibles sur différentes parties du corps de l'animal. Toutes les zones peuvent être atteintes, qu'elles soient pourvues de poils ou glabres, exposées au soleil ou non. Pour ces formes multicentriques, il s'agit d'un carcinome de Bowen, également appelé BISC (Bowen's in situ carcinoma) ou carcinome épidermoïde induit par les papillomavirus. (Withrow, Vail, Page 2013) Cette forme serait induite par l'infection au papillomavirus *Felis catus*. La différenciation entre les formes induites par le papillomavirus et les formes induites par les UV se fait par la localisation des

régions anatomiques et l'analyse histologique. Les chats atteints de BISC continuent de développer des lésions sur d'autres parties de la peau.



*Figure 3 : chat atteint d'un carcinome de Bowen, (Source : Service de Dermatologie, VetAgro Sup)*

### **Bilan**

Le carcinome épidermoïde est une tumeur maligne très fréquente chez le chat. Elle touche majoritairement les chats à partir de 10 ans, plutôt sur la face, au poil raréfié et à la peau dépigmentée. Les formes cutanées monocentriques affectent plus facilement le planum nasal et les oreilles. Il s'agit de la principale tumeur des paupières. La localisation multicentrique, également appelée carcinome de Bowen (BISC), plus rare, est induite par l'infection au papillomavirus. Elle s'observe cliniquement par le développement de lésions sur tout le corps de carcinome épidermoïde.

## B. Etiologie et physiopathologie

### 1. Agents physiques induisant : rayonnements solaires

Le rayonnement solaire est reconnu comme étant un agent carcinogène dans le développement du carcinome épidermoïde. Le mécanisme d'association entre les rayons UV et le développement des carcinomes épidermoïdes met en jeu le gène suppresseur de tumeur p53. Celui-ci code la protéine p53 qui arrête le cycle de multiplication de la cellule en présence de lésions de l'ADN. La cellule peut alors réparer les dommages avant de poursuivre son cycle cellulaire. Si le dommage ne peut être réparé, p53 va induire l'apoptose de la cellule. Ainsi, une mutation à l'origine d'une cellule tumorale est contrôlée biologiquement par la protéine p53. La lumière et plus précisément les rayons UV sont des agents cancérigènes communs qui peuvent faire muter le gène p53 de la cellule. Les cellules dans lesquelles le gène p53 est muté peuvent ainsi continuer à se répliquer même si l'ADN est endommagé. Ceci entraîne l'accumulation d'autres mutations et une plus grande probabilité de formation de néoplasie. Concernant le carcinome épidermoïde du chat, la forme mutante du gène p53 a été détectée dans 82% des tumeurs du pavillon auriculaire. (Teifke, Löhr 1996)

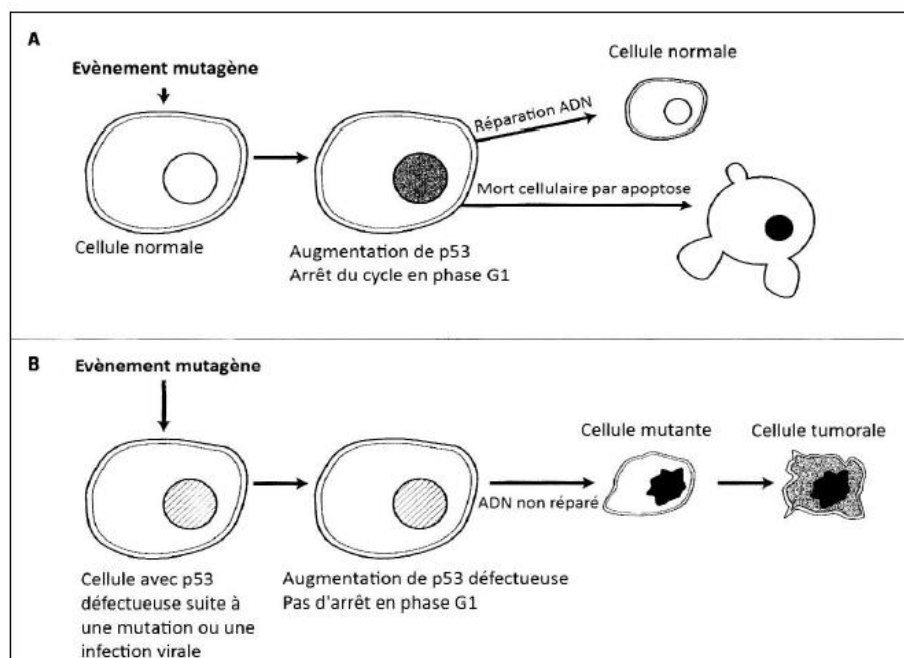


Figure 4 : Fonction de p53 dans la réponse cellulaire à un événement mutagène (d'après Meuten DJ, 2002)

## 2. Agents viraux

### a) *Les papillomavirus*

Comme vu précédemment, les carcinomes de Bowen sont induits par une infection à des papillomavirus, à l'origine de lésions multicentriques. Pour les formes monocentrique, l'infection à des papillomavirus n'est pas significativement associée à un facteur prédisposant.

Chez le chat, des papillomavirus ont été détectés dans des carcinomes épidermoïdes cutanés. Les papillomavirus sont des petits virus à ADN double brin qui provoquent une stimulation des cellules épithéliales. Ces virus sont spécifiques de chaque espèce. Chez l'homme, certains papillomavirus ont été reconnus comme prédisposant au carcinome épidermoïde au niveau cervical. (zur Hausen 1996) Chez l'animal, la présence de papillomavirus dans les carcinomes épidermoïdes pose la question autour d'un lien entre le développement de ces tumeurs et le virus.

Cependant, les différentes études ne déterminent pas de lien direct entre les carcinomes épidermoïdes et les papillomavirus. (Munday et al. 2008) De plus, les papillomavirus sont également détectés sur des sites sans carcinome épidermoïde. Ainsi, un lien causal semble difficile à mettre en évidence clairement. Une autre hypothèse serait que l'infection par le papillomavirus des cellules de carcinome épidermoïde ne serait pas antérieure ou à l'origine du développement tumoral mais secondaire à celui-ci puisque les cellules seraient alors plus sensibles à l'infection virale.

A l'inverse, une autre hypothèse est en faveur d'un lien causal indirect. Les papillomavirus entraînent une multiplication amplifiée des cellules épithéliales. Certaines cellules, dont l'ADN a été lésé par les rayons UV, entrent en réplication à la suite de l'infection virale. Ainsi, les cellules dont l'ADN a été endommagé, se répliquent et ne peuvent entrer en apoptose. La probabilité que les cellules cancéreuses se développent est alors accrue.

Autour de la même réflexion, plusieurs arguments expliqueraient le fait que les papillomavirus ne soient pas systématiquement détectés sur les carcinomes épidermoïdes. L'infection peut être secondaire au développement tumoral puisque les cellules sont alors plus sensibles à l'infection. L'infection peut aussi être sur un modèle « hit and run », c'est-à-dire que le virus responsable de la transformation de la cellule n'agit que sur un laps de temps donné et disparaît ensuite. Enfin, la sensibilité de la méthode est trop faible pour détecter le virus.

Chez l'homme, certaines études semblent suggérer que les papillomavirus et les rayons UV agiraient en synergie pour engendrer des carcinomes cutanés. Cette théorie a également été évoquée dans le cadre des carcinomes félines mais les résultats ne sont pas significatifs. (O'Neill et al. 2011)

#### *b) Les virus FIV/FelV*

L'impact du virus FIV a été étudié pour de nombreuses pathologies tumorales, notamment en comparaison avec l'équivalent chez l'homme, le HIV. La principale tumeur reliée à l'infection au FIV chez le chat est le lymphome et plus particulièrement les lymphomes de type B. (Magden, Q., V. 2011). Concernant le carcinome épidermoïde, l'incidence est plus élevée chez des animaux infectés par le FIV et/ou le FeLV (Hutson, Rideout, Pedersen 1991). Cependant, il faut aussi prendre en considération que la plupart des chats infectés par ces virus sont des chats vivant en extérieur ou avec un accès à l'extérieur du fait du mode de contamination de ces virus. En effet, le FIV se transmet majoritairement par morsure et le FeLV par morsure et griffure. Ainsi, l'exposition aux rayons UV est plus importante chez cette population.

### 3. Les cyclooxygénases

Les protéines cyclooxygénases (protéines COX) sont des protéines régulatrices de l'inflammation. Elles participent à la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines. Elles existent sous la forme de deux isoformes différentes : les protéine COX-1 et COX-2. La

protéine COX-1 est exprimée dans de très nombreuses cellules et participe à des mécanismes physiologiques tels que la régulation du débit de filtration glomérulaire ou la protection de la muqueuse gastrique.

La protéine COX-2 a une activité très différente. Elle est sécrétée et activée lors d'événements pathologiques et agit sur la cascade de l'inflammation. Ce rôle clé de l'inflammation est observée dans la pathogénie de certaines tumeurs humaines, notamment celles du côlon, des poumons ou encore du sein. De nombreuses cytokines, hormones, ou encore oncogènes ont la capacité d'induire l'expression de la COX-2. (Beam et al. 2003).

Les protéines COX2 produisent ainsi des prostaglandines à l'origine d'une stimulation de la prolifération cellulaire, de l'angiogénèse et d'une inhibition de l'apoptose. Ceci explique alors leur importance dans le développement tumoral. Ainsi, par immunohistochimie, la protéine COX-2 est exprimé de manière plus importante par certaines tumeurs, dont le carcinome épidermoïde. Les résultats des différentes études divergent. L'étude de Beam (Beam et al. 2003) a présenté l'absence d'expression de la protéine COX-2 tandis que plus récemment, les études de Millanta (Millanta et al. 2016) et de Bardagi (Bardagi, Fondevila, Ferrer 2012) décrivent une expression importante de cette protéine respectivement dans 61% des cas et 44,4%. Ainsi, ces protéines sont surexprimées au niveau des cellules tumorales mais leur rôle précis dans l'oncogénèse des carcinomes épidermoïdes n'est pas élucidé.

## **Bilan**

Différents facteurs prédisposants du carcinome épidermoïde cutané du chat sont étudiés. Les radiations UV, notamment les UVB, sont actuellement le seul facteur démontré. Elles induisent des mutations sur l'ADN, notamment sur la protéine p53. Ces mutations favorisent le développement de carcinomes épidermoïdes, particulièrement sur les zones dépourvues de poils. Les virus FiV/FelV ne semblent pas directement impliqués dans le processus. Les protéines COX-2 sont surexprimées localement mais leur rôle dans la carcinogénèse des carcinomes épidermoïdes n'est pas démontré. L'implication des papillomavirus n'est pas directement démontrée dans le développement des carcinomes épidermoïdes localisés contrairement aux carcinomes épidermoïdes multifocaux.



## C. Démarche diagnostique lors de carcinome épidermoïde

L'objectif de ce paragraphe est de présenter la démarche diagnostique utilisée en cancérologie vétérinaire, appliquée à la suspicion d'un carcinome épidermoïde cutané du chat.

### 1. Présentation clinique

#### a) *Le carcinome épidermoïde cutané*

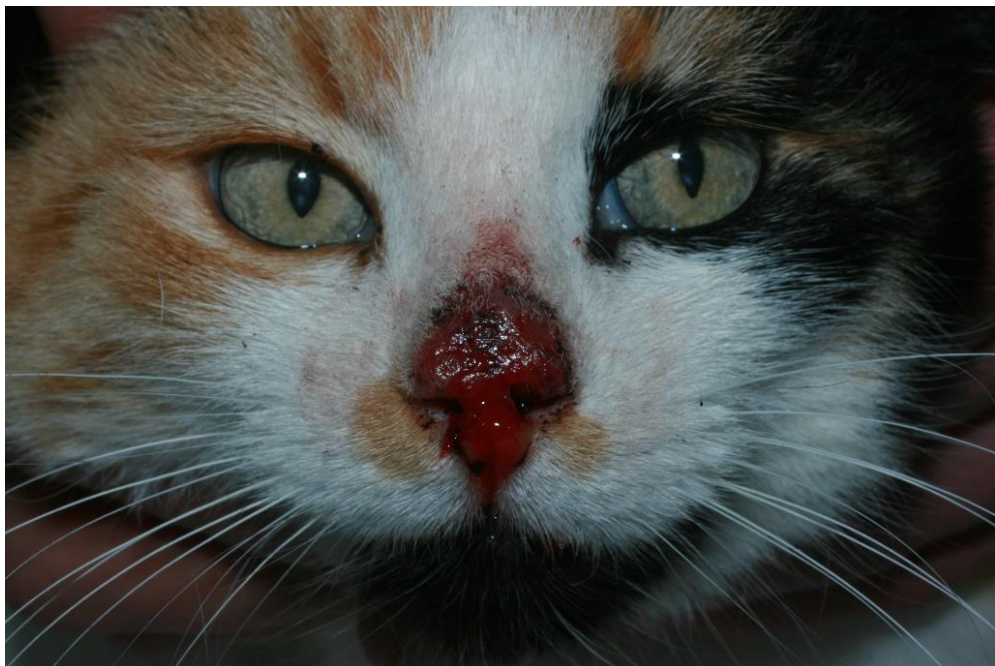
La première lésion observable est la kératose solaire qui évolue vers le carcinome épidermoïde. (Heinrich et al. 2019) Les lésions observables sont uniques ou symétriques et bilatérales. Elles touchent notamment les pavillons auriculaires et les paupières, puisque ces zones de peau sont peu pigmentées avec un pelage clairsemé. Dans un premier temps, la peau devient œdémateuse et érythémateuse. Elle s'épaissit ensuite pour devenir squameuse et croûteuse. Les lésions deviennent ensuite ulcératives. L'évolution de la kératose solaire conduit vers le carcinome épidermoïde in situ puis invasif. La limite clinique entre ces trois formes n'est pas toujours facile à établir. (Heinrich et al. 2019). Des infections secondaires par des bactéries sont fréquentes, à l'origine d'un exsudat purulent associé à de la nécrose.



*Figure 5 : Lésions croûteuses avec de la kératine sur le bord de l'oreille compatible avec de la kératose solaire (source : Service de Dermatologie, VetAgro Sup)*

Chez le chat, les localisations les plus fréquentes sont le pavillon auriculaire et le planum nasal. (Withrow, Vail, Page 2013) Les lésions cutanées peuvent être prolifératives ou ulcératives. Les lésions prolifératives, également appelées exophytiques, ont des formes dites en « chou-fleur ». Les lésions ulcératives sont caractérisées par un ulcère superficiel qui évolue peu à peu vers un cratère profond. (Heinrich et al. 2019)

La tumeur s'étend localement mais lentement. Concernant les carcinomes du planum nasal, cela se traduit par une destruction progressive du cartilage. (Gasymova et al. 2017) Au niveau régional et local, les métastases restent rares et se développent tardivement. Celles-ci se localisent au niveau des nœuds lymphatiques locorégionaux. Cependant, elles sont plus fréquentes si le carcinome est peu différencié. (Miller et al. 1991)



*Figure 6 : Carcinome épidermoïde de la truffe à l'origine d'une ulcération sanguinolente, source : Service de dermatologie, VetAgro Sup*

## 2. Démarche diagnostique

### *a) Examen direct de la tumeur*

Lors de l'examen direct du processus tumoral, il est nécessaire de relever plusieurs caractéristiques telles que la taille, la forme, la couleur, la consistance, sa délimitation ainsi que l'infiltration des différents plans frontaliers.

### *b) Examens cytologiques et histologiques*

En cas de suspicion, le diagnostic peut se faire par biopsie ou aspiration à l'aiguille fine. Cependant, la plupart des lésions sont très superficielles ou trop inflammées pour avoir un diagnostic fiable à l'examen cytologique. La sensibilité est trop faible. Il présente néanmoins les avantages d'être peu onéreux, peu invasif et sans risque. Le meilleur outil diagnostique sera donc la biopsie incisionnelle. (Murphy 2013). La biopsie est plus qualitative mais aussi plus onéreuse et présente un risque lié à l'anesthésie. Enfin, l'architecture cellulaire n'est observable qu'à l'examen histologique. Il est vivement recommandé de biopsier plusieurs sites pour augmenter la sensibilité du diagnostic. Les échantillons sont ensuite placés dans des pots de conservation au formol en les séparant de préférence afin d'inclure les sites les plus agressifs. La technique de biopsie utilisée dépend de la tumeur. La « biopsie punch » est destinée aux tumeurs cutanées peu profondes tandis que la biopsie incisionnelle se prête plus facilement aux tumeurs nécrotiques et ulcérées. (Withrow, Vail, Page 2013)

Une fois la biopsie réalisée, l'analyse histologique permet d'obtenir le diagnostic de certitude, puis de définir le grading de la tumeur, c'est-à-dire l'agressivité histologique de celle-ci.

Le diagnostic différentiel du carcinome épidermoïde cutané recoupe de nombreuses classes différentes d'affections de type infectieuse, tumorale, granulomateuse ... Pour les formes affectant le planum nasal, il faut prendre en considération une plaie infectée, les maladies à médiation immune ainsi que l'ulcère atone bien que la localisation soit différente.

Il arrive fréquemment que le motif de consultation initiale soit une plaie sur le planum nasal qui ne cicatrise pas alors qu'il s'agit d'un carcinome épidermoïde.

### 3. Bilan d'extension

Le bilan d'extension permet de préciser le stade clinique et ainsi de diriger le plan thérapeutique à mettre en place.

#### *a) Bilan d'extension régionale*

Un examen clinique des nœuds lymphatiques de l'animal est nécessaire et plus particulièrement ceux qui drainent la région de la tumeur. Une modification de taille et de consistance doit être notée et mesurée. Le drainage lymphatique est présenté dans le tableau en annexe 2.

Lors de modification à l'examen clinique, une aspiration à l'aiguille fine pour les nœuds lymphatiques accessibles et échoguidée pour les nœuds lymphatiques profonds est réalisée. Les prélèvements doivent être les plus représentatifs possibles. La présence de micro métastases ou la dissémination récente de celle-ci diminue la sensibilité de l'examen.

Dans le cadre du carcinome épidermoïde, les métastases aux nœuds lymphatiques sont peu fréquentes, de l'ordre de 10% (Moore 2009). Cependant, il arrive que certains nœuds lymphatiques envahis de métastases ne changent ni de forme ni de consistance. Une analyse cytologique ou histologique est systématiquement recommandée. En cas de persistance de doute à l'examen morphologique, les nœuds lymphatiques suspects feront l'objet d'une exérèse.

#### *b) Bilan d'extension à distance*

Pour rechercher des métastases à distance, le vétérinaire a recours à des examens d'imagerie médicale. Le choix se fait entre la radiographie thoracique (3 vues : deux profils et

une face) et la tomodensitométrie. Concernant l'examen des poumons, l'examen tomodensitométrique offre une sensibilité bien plus élevée puisque les métastases sont visibles dès 1 mm contre 5 mm pour les radiographies. Il présente également l'avantage de visualiser les nœuds lymphatiques profonds, comme les nœuds lymphatiques rétropharyngiens médiaux notamment (Withrow, Vail, Page 2013). Il en résulte que des métastases visibles à l'examen tomodensitométrique ne le seraient pas avec des clichés radiographiques. Pour l'investigation au niveau abdominal, l'échographie et le scanner peuvent être utilisés.

### *c) Bilan de l'état général : biochimie sanguine et hématologie*

Le bilan sanguin, comprenant un bilan biochimique complet et une numération formule sanguine permet d'évaluer l'état général de l'animal et de mettre en évidence certaines comorbidités. Des affections sous-jacentes, dépendantes ou non de la tumeur, peuvent influencer la vie de l'animal.

Concernant le bilan biochimique, peu de modifications sont en lien direct avec la tumeur. Deux cas de chats ont été décrits avec une hypercalcémie. L'hypothèse mise en évidence serait un lien direct avec le carcinome qui produirait une substance hypercalcémiant. (Klausner et al. 1990) Les autres anomalies biochimiques décrites sont une augmentation des paramètres rénaux (urée et créatinine), ce qui est commun chez des chats âgés, une augmentation des paramètres hépatiques et une hyperthyroïdie. Hormis ces rares cas d'hypercalcémie, les paramètres biochimiques restent indépendants de la tumeur.

Concernant l'hémogramme, une anémie et une leucocytose neutrophilique sont décrites. Le statut FIV/FelV est également intéressant à prendre en compte, comme énoncé précédemment. (Murphy 2013)

#### 4. Pronostic : grades et stade clinique

Le pronostic de la tumeur dépend de différents facteurs et principalement de l'établissement du grade et du stade clinique.

##### a) *Grading de la tumeur*

Le système de grading fréquemment utilisé est celui de Broders. Le grade d'une tumeur définit son agressivité histologique, c'est-à-dire sa capacité à proliférer et à envahir les tissus. Le grade repose fréquemment sur des critères de prolifération, sur l'index mitotique et la dédifférenciation cellulaire. Le grade de Border s'intéresse principalement à la kératinisation des cellules.

*Tableau I : Grade de Broders*

Grade histologique	Pourcentage de cellules différenciés	Ratio de cellules différenciés
I	[ 75 : 100 ]	3 / 1
II	[ 50 – 75 ]	1 / 1
III	[ 25 – 50 ]	1 / 3
IV	< 25	

En médecine humaine, le dernier consensus de l'American Joint Committee on Cancer Staging de 2018 a revu les grades histologiques du carcinome spinocellulaire humain. Le grade de Broders a été remplacé par une classification en trois grades : peu différenciés, moyennement différenciés et bien différenciés. (Motaparthi, Kapil, Velazquez 2017). Ainsi, le grade de la tumeur définit son agressivité biologique.

### *b) Stade clinique*

Le stade clinique permet d'orienter sur son pronostic et de faire une cartographie de l'envahissement de la tumeur au sein de l'organisme. Pour toute tumeur, il est important de définir le stade pour établir un pronostic et adapter la conduite thérapeutique. Le stade clinique est défini d'après les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé. Il est établi lors du bilan d'extension puisqu'il s'intéresse à la taille de la tumeur primitive, l'envahissement des nœuds lymphatiques et à la dissémination de métastases à travers l'organisme. Le bilan d'extension précédemment détaillé suit cette logique avec un examen local se rapportant à la taille de la tumeur (T), à l'examen des ganglions de la sphère régionale (N) et enfin à l'échelle de l'organisme avec les métastases (M).

*Tableau II : Classification TMN chez les carnivores domestiques*

<b>Stade clinique</b>	<b>Caractéristique</b>
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur > 2 cm superficielle ou exophytique
T2	Tumeur comprise en 2-5cm, ou tumeur avec envahissement modéré quelle que soit la taille
T3	Tumeur > 5 cm, ou tumeur envahissant le tissu sous-cutané quelle que soit la taille
T4	Tumeur infiltrant le fascia, muscle, os ou cartilage
N0	Absence de métastase dans les nœuds lymphatiques
N1	Présence de métastase dans les nœuds lymphatiques
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase à distance

Le stade clinique oriente le pronostic. Plus le stade clinique est élevé, moins le pronostic est bon. (Anneroth, Batsakis, Luna 1987; Théon et al. 1995) La localisation joue également un rôle essentiel. Si une exérèse chirurgicale totale est possible, notamment pour les carcinomes du pavillon auriculaire, le traitement est curatif. (Bilgic et al. 2015) Pour des tumeurs non opérables, le traitement ne sera pas forcément curatif et visera à limiter l'expansion de la tumeur.

### **Bilan**

La première lésion du carcinome épidermoïde est la kératose solaire. Les lésions observables sont uniques ou symétriques et bilatérales. Les pavillons auriculaires, le planum nasal et les paupières sont les zones préférentiellement atteintes, en raison de la faible densité de poils. Les lésions peuvent ensuite devenir ulcéraives. Le carcinome épidermoïde cutané est une tumeur d'évolution lente, avec un faible potentiel métastatique. Le diagnostic se fait par cytoponction ou par biopsie. L'examen cytologique est moins onéreux et moins invasif mais présente une moins bonne sensibilité. L'analyse histologique est le diagnostic de certitude et permet de définir le grade de la tumeur mais nécessite une anesthésie. Un bilan d'extension régional et à distance établit le stade clinique, ce qui permet d'orienter sur son pronostic et de faire une cartographie de l'envahissement de la tumeur au sein de l'organisme.



## D. Prise en charge thérapeutique hors électrochimiothérapie

Le traitement choisi est fonction de différents facteurs : la localisation, la taille de la tumeur, le stade clinique, l'état général de l'animal, etc ... Les moyens financiers, techniques, disponibles doivent également être pris en compte. On considère plusieurs types de réponses au traitement (Withrow, Vail, Page 2013). La réponse complète correspond à la disparition complète du carcinome épidermoïde. Une réponse partielle décrit une diminution de la taille de la tumeur entre 50% à 100%. La réponse est estimée stable si la taille de la tumeur diminue de moins de 50%.

### 1. La chirurgie oncologique

La chirurgie est le traitement de choix pour le carcinome épidermoïde. L'objectif du traitement est l'exérèse complète de la tumeur. Ce traitement peut être à visée curative et offrir la possibilité de réaliser une analyse histologique s'il n'y a pas de biopsie réalisée avant prise en charge et de vérifier que les marges d'exérèses sont saines. Les principaux facteurs limitant à l'exérèse complète sont la taille, la localisation de la tumeur ainsi que l'aspect esthétique après exérèse (Gasymova et al. 2017). Une étude rétrospective sur 61 chats a présenté les réponses de la tumeur à la chirurgie. (Lana et al. 1997) Pour les amputations du pavillon auriculaire, aucune récurrence n'a été rapportée. Le taux de récurrence sur ces lésions du planum nasal est de 5,1% avec une médiane de survie de 673 jours.

### 2. La radiothérapie

#### (a) Principes généraux

Le principe de la radiothérapie repose sur un apport d'énergie au tissu par des radiations ionisantes. Celles-ci provoquent les lésions de la structure de l'ADN qui vont entraîner la mort cellulaire. L'unité de mesure utilisée en radiothérapie est le Gray (Gy). Un gray correspond à un joule absorbé par un kilogramme de tissu. Le facteur déterminant de la

survie de la cellule visée par les radiations est sa capacité à réparer les dommages subis par les radiations. (Withrow, Vail, Page 2013) Le principe de la radiothérapie est de détruire les cellules tumorales tout en épargnant les tissus sains périphériques. On distingue la radiothérapie et la brachythérapie externe.

La radiothérapie externe, ou téléradiothérapie, utilise des rayons administrés par une source externe. Il s'agit de la technique la plus utilisée en oncologie humaine et vétérinaire et comprend deux sources de rayonnement : photonique et particulaire. En fonction de l'appareil utilisé, le niveau d'énergie délivrée sera différent.

La radiothérapie par orthovoltage est le niveau plus bas d'énergie avec des sources délivrant des rayons X dont l'énergie est comprise entre 50 et 500kEV. Cette technique est de moins en moins utilisée aujourd'hui en raison d'une distribution maximale des rayons au niveau de la peau et d'une pénétration limitée.

La radiothérapie par mégavoltage permet de délivrer une énergie de plus de 1 MeV. Auparavant, elle utilisait une source radioactive de cobalt 60. Aujourd'hui, ce sont surtout des accélérateurs linéaires qui produisent des rayons X de haute énergie ou qui utilisent directement des faisceaux d'électrons.

La brachythérapie est une technique d'irradiation qui utilise une source radioactive (ex-iridium-192) placée à l'intérieur ou à proximité de la tumeur par l'utilisation d'implants ou d'applicateurs de surface. La brachythérapie regroupe la curiethérapie interstitielle (application intratumorale de sources radioactives) et la plésiothérapie (source placée au contact de la région à traiter). Ces différentes techniques de radiothérapie peuvent être associées à d'autres traitements tels que la chimiothérapie et la chirurgie. On parle alors de radiothérapie adjuvante.(Withrow, Vail, Page 2013)

## (b) Radiothérapie externe

Concernant la radiothérapie externe, différents protocoles sont utilisés en médecine vétérinaire. Certains protocoles sont qualifiés d'hyperfractionné puisque les séances sont plus nombreuses avec une faible dose délivrée. A l'inverse, d'autres protocoles sont dit hypofractionné puisqu'il y a moins de séances avec cependant une dose plus élevée. Le tableau 3 présente différents protocoles étudiés sur le carcinome épidermoïde regroupant des hyperfractionnés et des hypofractionnés.

Quelques études ont mis en évidence certains facteurs pronostiques. L'étude de Théon sur la réponse du carcinome du planum nasal explique que le stade de la tumeur est un facteur pronostique. Plus le stade clinique est avancé, moins bon est le pronostic. En effet, les pourcentages de survie sans récurrence à un an passent de 84,9% pour les stades T1 à 50,5% pour les stades T3. (Théon et al. 1995)

D'autre part, des travaux portant sur des petites cohortes de chats atteints de carcinome épidermoïde du planum nasal ont été menés avec des protocoles de radiothérapie externe. Les études ont montré de meilleurs résultats sur les tumeurs ayant un Ki67 élevés, c'est-à-dire une prolifération plus rapide (Fidel et al. 2001; Melzer et al. 2006). La réponse locale a été décrite avec une médiane de survie de 659 jours. Les différentes études sur les protocoles sont résumées dans le tableau suivant.

*Tableau III : Résumé des études des réponses à la radiothérapie externe des carcinomes épidermoïdes du chat (Théon et al. 1995; Melzer et al. 2006; Fidel et al. 2001; Lana et al. 1997)*

Auteur	Localisation du SCC étudié	Source	Dose totale délivrée (Gray)	Nombre de séances	Durée	Nombre de cas	Médiane de rémission (jours)	Médiane de survie (jours)
Théon	Planum nasal	Orthovoltage	40	10	3,5 semaines	90	502	-
Melzer	Planum nasal, oeil	Accélérateur à particule	48	10	5 jours	17	414	-
Fidel	Planum nasal	Accélérateur à particule	40,4	8	4 jours (2 par jour)	15	601	946 (430 – 1462)
Lana	Planum nasal	Mégavoltage	45,9	4	-	11	361 (0-946)	-

### (c) Brachythérapie

Concernant la brachythérapie, on distingue la curiethérapie et la plésiothérapie. Le principe de la curiethérapie est d’implanter dans le tissu à l’aide de cathéter la source radioactive. Un cas de curiethérapie interstitielle a été étudié. De l’or 198 a été utilisé dans le cadre du traitement d’un carcinome épidermoïde de la paupière. La dose correspondante est de 65 Gy. Il n’y a pas eu de récurrence locale 10 mois après le traitement. (Hardman, Stanley 2001).

La plésiothérapie consiste en l’application locale d’une sonde avec une source radioactive. La dose délivrée est dégressive en fonction de la profondeur du tissu, comme le montre la figure 7. Cette technique a d’abord été utilisée avec succès chez l’homme pour traiter le carcinome spinocellulaire (Cerezo et al. 1990) oculaire et plus récemment chez le chien (Andrade et al. 2015). Dans le cadre du carcinome épidermoïde du chat, le strontium 90 est utilisé. Cet outil thérapeutique ne peut s’utiliser que pour des carcinomes épidermoïdes

superficiels puisque l'absorption du pouvoir ionisant dans les trois premiers millimètres correspond à 80%.

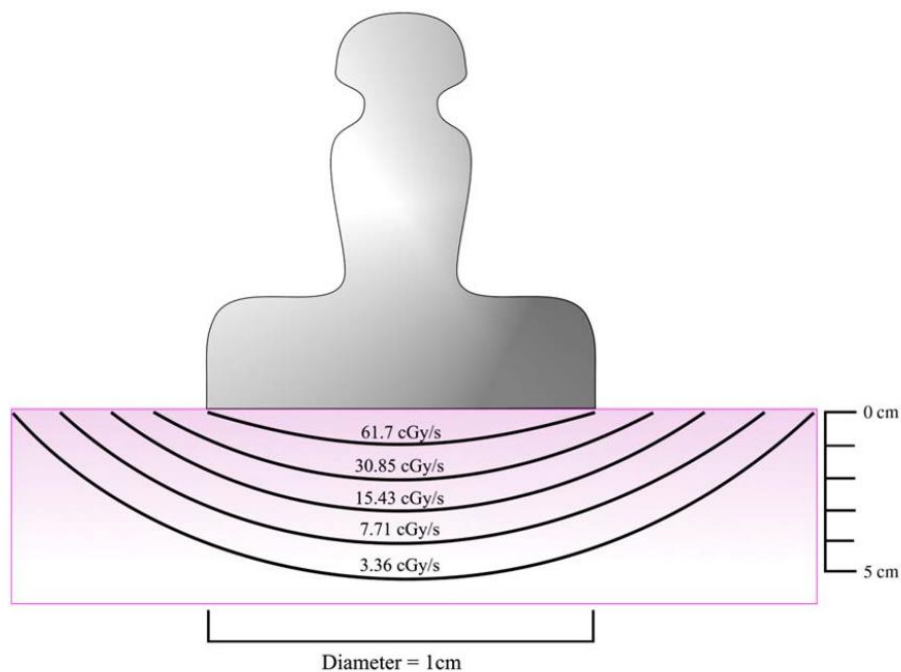


Figure 6 : Modélisation de la pénétration du rayonnement émis par la sonde de Strontium, d'après Goodfellow, 2016

Plusieurs protocoles ont été publiés pour traiter les carcinomes du planum nasal. Dans l'étude rétrospective de Goodfellow, une dose totale de 50 Gy à 2 mm de profondeur était délivrée sur 10 jours en cinq fractions avec une surface active de 0,7 cm<sup>2</sup>. (Goodfellow et al. 2006) A l'inverse, une autre étude a présenté l'utilisation d'une application unique à forte dose, entre 97 et 195 Gy. (Hammond et al. 2007)

Les résultats de ces différentes études montrent une réponse complète dans 87% des cas. Vingt chats sur 49 de l'étude de Hammond et al. ont présenté une récurrence mais la médiane de survie sans récurrence est estimée à 4,7 ans. (Hammond et al. 2007) Dans l'étude de Goodfellow, deux chats ayant déjà reçu un autre traitement en réponse partielle ont été inclus dans l'étude. Après avoir reçu de la plésiothérapie, ils ont présenté une réponse complète sans récurrence. (Goodfellow et al. 2006) Plus récemment, une étude rétrospective a comparé

l'efficacité des protocoles de doses fractionnées et de dose unique (Berlato et al. 2019). Soixante-quatorze chats atteints de carcinome épidermoïde cutané du planum nasal ont été inclus. Trente-deux ont reçu une dose fractionnée et 42 ont été traités avec une dose unique. Une association significative a été mise en évidence entre le stade clinique avant plésiothérapie et la réponse. Le stade clinique, c'est-à-dire la taille de la lésion, apparaît à nouveau comme un facteur pronostique. Ceci s'explique logiquement par le fait que la plésiothérapie n'impacte que les premiers centimètres du tissu. Ainsi, plus une tumeur est profonde, plus il y a de risques que les rayonnements ne pénètrent pas dans l'intégralité de la tumeur. La réponse complète a été obtenue chez 76% des chats de l'étude. Il n'y a pas eu de différence significative entre les protocoles, hormis une durée de survie sans rémission plus longue pour la dose fractionnée.

Enfin, une étude utilisant la plésiothérapie pour traiter les carcinomes épidermoïdes palpébraux de 8 chats montre des résultats préliminaires intéressants. Sur 8 chats, 4 sont décédés pour des causes non liées à la tumeur, 3 n'ont pas présenté de récurrence au bout de 34 mois et le dernier chat n'a plus été suivi après 17 mois sans récurrence. (Russak, Verganti, Berlato 2022)



*Figure 7 : Plésiothérapie avec du Strontium 90 dans le cadre du traitement d'un carcinome épidermoïde du planum nasal, (Photographie : Goodfellow, 2006)*

### 3. Thérapie photodynamique

La thérapie photodynamique repose sur l'administration d'un agent photosensibilisateur. Suite à l'exposition de la lésion à la lumière et à une longueur d'onde spécifique, des radicaux libres d'oxygène vont se former à l'origine de la mort des cellules tumorales. Selon les différentes études, l'agent peut s'administrer soit par voie intraveineuse soit sous forme de crème. (Murphy 2013) Les agents utilisés se concentrent majoritairement dans les cellules tumorales, ce qui permet d'avoir une toxicité sélective. (Buchholz et al. 2007) Une longueur d'onde précise permet à la molécule photosensible de passer de son état fondamental à un état excité. L'énergie alors obtenue permet soit de transformer l'oxygène en oxygène singulet – un radical libre -, soit de stimuler d'autres molécules qui vont produire des radicaux libres (Stell, Dobson, Langmack 2001). Les radicaux libres sont des molécules très réactives qui sont à l'origine de lésions intracellulaires, notamment au niveau de la membrane nucléaire, cytoplasmique et mitochondriale. Celles-ci entraînent de la mort des cellules tumorales. Quelques minutes après l'administration du produit, une lumière contenant la longueur d'onde est placée devant l'animal. L'ensemble de ces opérations est réalisé sous anesthésie générale.

La principale limite de cette option thérapeutique est la profondeur à laquelle l'agent où la source de lumière peut pénétrer. (Murphy 2013) Par voie intraveineuse, les lésions traitées atteignent un maximum de 1,5 cm de profondeur tandis que pour des administrations topiques, les agents ne pénètrent que 0,5 cm de profondeur. (Buchholz et al. 2007)

Plusieurs protocoles ont été étudiés avec différents agents photosensibilisants. Concernant les agents administrés par voie intraveineuse, le m-THPC, également appelé témoporfine, le phthalocyanine tétrasulfonate d'aluminium et le HPPH ont été utilisés. Pour les agents topiques, l'acide aminolévulinique (5-ALA) sous forme de crème et l'infiltration locale de HPPH ont été testés. Les résultats de trois études menées sur des chats atteints de carcinomes épidermoïdes cutanés sont synthétisés dans le tableau suivant. Les études de Buchholz et al. et Flickinger et al. s'intéressent à un agent photosensible systémique, le mTHPC tandis que l'étude de Bexfield et al. utilise un agent photosensible topique, le 5-ALA.

(Flickinger et al. 2018; Buchholz et al. 2007; Bexfield et al. 2008). L'étude de Flickinger met en évidence que la principale limite est la pénétration de la lumière pour les tumeurs invasives profondes. (Flickinger et al. 2018)

*Tableau IV : Synthèse des réponses à la thérapie photodynamique dans le cadre du traitement du carcinome épidermoïde cutané du chat*

Equipe de l'étude	Nombre de chats	Réponse partielle après le premier traitement (%)	Réponse complète après le premier traitement (%)	Récidive (%)
Buchholz et al.	18	/	100	20
Bexfield et al.	55	11	85	51
Flickinger et al.	58	22	61	20

Ces différentes études révèlent certains effets indésirables tels que l'érythème et l'œdème au niveau de la tumeur, consécutif à la réaction inflammatoire engendrée. On note chez certains chats une douleur dans les 24h consécutives. De plus, lors de l'administration par voie intraveineuse de certains composés tels que le phthalocyanine tétrasulfonate d'aluminium, on remarque une toxicité hépatique et des vomissements.

#### 4. La chimiothérapie

La chimiothérapie consiste en l'administration d'un agent chimique, cytotoxique anticancéreux. La galénique dépend du type de molécule utilisée. Elle peut s'administrer par voie intraveineuse ou orale, par injection intratumorale et par pénétration cutanée. La chimiothérapie peut s'utiliser en complément d'autres traitements comme la radiothérapie et la chirurgie. (Murphy 2013). Des protocoles utilisant la bléomycine et le carboplatine ont



été étudiés mais les résultats restent limités avec des réponses faibles et de courte durée. (DiBernardi et al. 2007)

La chimiothérapie intratumorale a également été étudiée. Le protocole consiste à injecter du carboplatine à la dose de 1,5 mg/cm, associé à un agent qui retarde sa libération, de l'huile de sésame. L'intérêt de ce dernier est de limiter l'absorption dans le sang de l'agent de chimiothérapie afin d'avoir des effets locaux et de diminuer les effets systémiques. L'étude de Théon sur 23 chats (Théon, VanVechten, Madewell 1996) met en évidence une réponse complète pour 67 à 77% des cas avec une médiane de rémission de 16 mois. La récurrence locale a été observée sur 7 cas.

Certaines études se sont intéressées à l'utilisation du piroxicam, un anti-inflammatoire non stéroïdien. Cette molécule présente l'avantage d'être peu onéreuse et relativement bien tolérée chez le chat. On l'utilise à la dose de 0,3 mg/kg chez le chat une fois par jour. Une rémission partielle a été observée chez deux chats atteints de carcinome épidermoïde. (DiBernardi et al. 2007) Les médianes de survie sans rémission ne sont en revanche pas détaillées.

## 5. Cryochirurgie

La cryochirurgie vise à appliquer sur le tissu tumoral une source froide pour le congeler. La congélation des tissus entraîne des perturbations au niveau de la cellule où se forment des cristaux de glace. Les cycles de congélation / décongélation entraînent une mort cellulaire. Les protocoles utilisent de l'azote liquide et de l'oxyde nitreux.

Une étude sur 102 chats a investigué la réponse du carcinome épidermoïde à la cryochirurgie. Sur les 12 tumeurs de la paupière ou du pavillon auriculaire, il n'y a eu que des réponses complètes après le premier traitement avec aucune récurrence. Sur les 90 cas avec atteinte du planum nasal, 70% ont présenté une réponse complète après le premier

traitement et 11% une réponse partielle. On compte également 19% de récurrence sur ces cas. La principale indication de cette méthode concerne les carcinomes épidermoïdes de petite taille. Il faut également veiller à protéger la cornée pour les traitements de la paupière. Peu d'effets secondaires ont été rapportés avec des faibles signes d'inflammation. (Prado et al. 2017)

## 6. Autres traitements

Un immunomodulateur topique a été utilisé : l'imiquimod. La crème à 5% d'imiquimod est appliquée trois fois par semaine sur les lésions pendant 12 semaines. (Sohn et al. 2014; Gill et al. 2008) Des réponses totales sur les carcinomes des pavillons auriculaires ont été observées sans récurrence. A l'inverse, le traitement ne montre que peu de résultat pour les tumeurs du planum nasal. (Gill et al. 2008)

### **Bilan**

Différents traitements du carcinome épidermoïde sont décrits. Le choix se fait en fonction de différents facteurs tels que la localisation la taille de la tumeur, le stade clinique, etc ... La chirurgie est le traitement de choix, en particulier pour les tumeurs des pavillons auriculaires. Sur certaines tumeurs non opérables, la radiothérapie peut être utilisée. On distingue la radiothérapie externe et la brachythérapie. La radiothérapie externe a majoritairement été étudiée sur des tumeurs du planum nasal avec de bons résultats. La plésiothérapie s'utilise principalement sur des tumeurs superficielles puisque les rayonnements n'impactent que les premiers centimètres du tissu. La thérapie photodynamique repose sur l'administration d'un agent photosensibilisateur, diffusé par voie intraveineuse ou sous forme de crème. La chimiothérapie a également été étudiée mais les résultats obtenus restent limités avec des réponses faibles et de courte durée. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le carboplatine par voie intratumorale. La cryochirurgie vise à appliquer sur le tissu tumoral une source froide pour créer des cycles de congélation / décongélation à l'origine d'une mort cellulaire. Cette technique montre des résultats intéressants mais nécessite des précautions importantes avec les tissus sains à proximité, notamment la cornée. Enfin, l'application d'immunomodulateur topique est utilisée avec de bons résultats pour les carcinomes auriculaires. En Europe, le nombre restreint de centres de radiothérapie, ainsi que les coûts associés à ces traitements limitent encore l'utilisation de la radiothérapie en oncologie vétérinaire. C'est pourquoi des alternatives pour une prise en charge locale efficace sont recherchées.

## **Bilan sur le carcinome épidermoïde cutané du chat**

Le carcinome épidermoïde est une tumeur maligne très fréquente chez le chat. Elle vise en particulier les chats à partir de 10 ans, plutôt sur la face, au poil raréfié et à la peau dépigmentée. Le principal facteur prédisposant est l'exposition aux rayons UV. L'implication des protéines COX est suspectée mais leur rôle dans la carcinogénèse n'est pas élucidé.

La première lésion visible du carcinome épidermoïde est la kératose solaire. Les lésions observables sont uniques ou symétriques et bilatérales. Les pavillons auriculaires, le planum nasal et les paupières sont les zones préférentiellement atteintes, en raison de la faible densité de poils. Les lésions peuvent ensuite devenir ulcératives. Le carcinome épidermoïde cutané est une tumeur d'évolution lente, avec un faible potentiel métastatique. Le diagnostic de certitude est réalisé à l'examen histologique. Un bilan d'extension régional et à distance établit le stade clinique, ce qui permet d'orienter sur son pronostic et de faire une cartographie de l'envahissement de la tumeur au sein de l'organisme

Différents traitements du carcinome épidermoïde ont été étudiés. Le traitement est choisi en fonction de différents facteurs tels que la localisation la taille de la tumeur, le stade clinique, etc ... La chirurgie est le traitement de choix, en particulier pour les tumeurs des pavillons auriculaires. Sur certaines tumeurs non opérables, la radiothérapie externe et la brachythérapie peuvent être utilisées. La thérapie photodynamique, la chimiothérapie, la cryochirurgie et l'application d'immunomodulateur topique sont également décrits.

La disponibilité et le coût de ces différents traitements ne permettent pas systématiquement leur utilisation, ce qui incite à la recherche de nouveaux traitements.



## II. Le carboplatine

### A. Généralités sur les dérivés de platine

#### 1. Historique de l'utilisation

Le carboplatine est une molécule appartenant à la famille des dérivés de platine qui comprend également le cisplatine et l'oxaliplatine. L'action cytotoxique des dérivés de platine a été découverte en 1965 de manière fortuite au cours de travaux en bactériologie. Le cisplatine a été commercialisé pour la première fois en 1978 puis le carboplatine s'est développé à partir de la fin des années 1980. Son utilisation a été croissante en médecine humaine et vétérinaire jusqu'à substituer peu à peu le cisplatine en raison de sa plus faible néphrotoxicité et de ses effets secondaires plus faibles (vomissements, nausées). En médecine, il est actuellement indiqué dans le cadre du traitement du carcinome ovarien.

#### 2. Formule

Le carboplatine, également appelé cis-diamine-1,1-cyclobutane decarboxylate-platine d'après la nomenclature chimique.

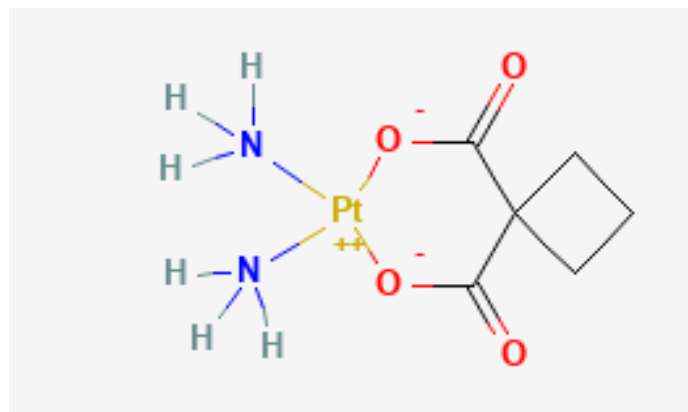


Figure 7 : structure chimique du carboplatine

Cette molécule est formée autour d'un atome de platine tétravalent avec deux liaisons à des groupements amines et une liaison avec un groupement cyclobutane dicarboxyle.

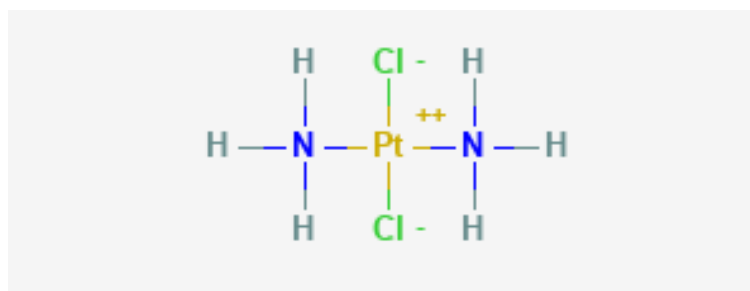


Figure 8 : structure chimique du cisplatine

Le cisplatine, également appelé cis-disaminedichloroplatine, a la même structure articulée autour d'un atome de platine tétravalent avec deux liaisons à des groupements amines mais le groupement cyclobutane est remplacé par deux liaisons avec des atomes de chlore. Ces deux composés ont une géométrie plane avec un atome de platine central associé à deux couples de ligands ordonnés dans un plan carré. Bien que les structures globales soient très proches, ces différences de ligands expliquent notamment les différences de propriétés pharmacocinétiques entre ces deux molécules.

### 3. Propriétés physiques et chimiques

Le carboplatine, comme le cisplatine, a une géométrie plane en raison de la disposition carrée des différents ligands de l'atome de platine. Le noyau de platine est entouré de deux types de groupements. Les deux groupements amines sont qualifiés de ligands dits inerte. Ils permettent au composé organique de garder une stabilité chimique. Le groupement cyclobutane pour le carboplatine ainsi que les groupements chlore pour le cisplatine sont les ligands dits labiles ou « groupements partants » (Chatelut 2011). Ce sont eux qui responsables des propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques de la molécule.

La principale différence entre ces deux composés de platine est le groupement cyclobutane dicarboxyle qui remplace les deux liaisons aux atomes de chlore. Cette différence est majeure concernant les propriétés pharmacocinétiques puisque la molécule du carboplatine est plus stable et moins réactive. Ceci explique la diminution des effets secondaires indésirables. Par ailleurs, les dérivés de platine sont des composés solubles dans l'eau. A nouveau, la différence de groupement est importante puisque les noyaux d'atome du

groupe cyclobutane dicarboxyle du carboplatine sont capables de créer des liaisons hydrogènes avec les molécules d'eau. Le carboplatine multiplie d'autant plus les réactions avec les molécules d'eau, ce qui explique qu'il est dix fois plus soluble dans l'eau que le cisplatine. (Duffull, Robinson 1997). Ainsi, le carboplatine est stable dans les solutions aqueuses, ce qui permet de le conserver dans un milieu neutre pendant plusieurs mois. (Clinical Pharmacokinetic etc)

Lors de la réaction d'hydrolyse, les groupements partants cèdent leur place pour former le diaquaplatine, qui est le métabolite actif. Ainsi, le cisplatine et le carboplatine réagissent pour former le même métabolite actif. Ils peuvent donc être considérés comme des promédicaments avec une différence structurale qui influe sur la stabilité de ces molécules. C'est bien diaquaplatine qui présente cette capacité d'agent alkylant et qui est responsable de l'activité cytotoxique antitumorale mais aussi des effets secondaires.

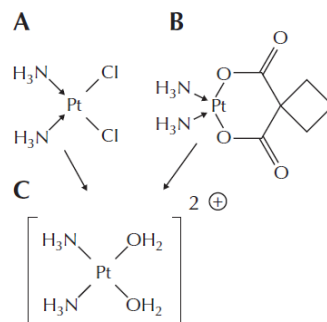


Figure 9 : La réaction d'hydrolyse du cisplatine (A) et du carboplatine (B) à l'origine de la formation du diaqua-platine (C), d'après Chatelut, 2011).

### Bilan

Le carboplatine et le cisplatine sont des composés relativement proches sur un plan structural mais les différences de groupements labiles engendrent de fortes différences sur le plan pharmacocinétique.

## 1. Absorption

Le carboplatine s'administre exclusivement par voie intraveineuse pour différentes raisons. Par voie orale, sa biodisponibilité est faible et probablement variable. Les effets indésirables notamment digestifs seraient également amplifiés par cette voie. A contrario, la voie intraveineuse permet d'atteindre une biodisponibilité maximale avec des effets secondaires moins importants. Il n'y a donc pas de phase d'absorption puisque le produit circule directement dans le sang.

En médecine, dans le cadre du traitement des adénocarcinomes ovariens chez la femme, on peut utiliser la voie intrapéritonéale mais celle-ci n'est pas utilisée couramment chez les carnivores domestiques. Chez le chat, quelques essais ont eu lieu. En 2006, un « *case report* » (Sparkes et al. 2005) mettait en lumière l'utilisation palliative du carboplatine en intracavitaire pour traiter un mésothéliome de chat dans le cadre d'un essai. Cette chimiothérapie palliative s'était suivie d'une reprise de poids et d'une rémission des signes cliniques après chaque séance. Cet essai thérapeutique s'était appuyé sur une utilisation déjà décrite du cisplatine par administration intracavitaire pour des mésothéliomes de chiens. (Moore, Kirk, C. 1991). Les résultats encourageants de cette étude mettaient en évidence une médiane de survie plus longue pour les animaux traités. Plus récemment, une étude rétrospective (Floch et al. 2020) sur 8 chats s'est intéressée à l'utilisation intracavitaire du carboplatine dans le cadre du traitement des carcinomatoses pleurales. Cependant, les résultats ne montrent pas d'efficacité intéressante.

L'autre voie mineure d'administration en médecine vétérinaire est la voie intratumorale. Celle-ci a déjà été utilisée pour traiter les carcinomes épidermoïdes de la truffe du chat. En 1996, une étude portant sur 23 chats (Théon, VanVechten, Madewell 1996) a mis en évidence une réponse clinique complète pour 67 à 73% des chats.

Cette administration intratumorale peut aussi être complétée par de l'électrochimiothérapie. Le but est de favoriser une meilleure pénétration des molécules



cytotoxiques au sein de la cellule cancéreuse en effectuant une électroporation. Cette technique sera amplement détaillée dans la partie suivante.

## 2. Distribution et métabolisme

Une fois que le produit est administré par voie intraveineuse, le carboplatine (ou le cisplatine) subit une réaction d'hydrolyse comme décrit précédemment. Le métabolite produit, le diaquaplatine, se lie en partie aux protéines plasmatiques avec des liaisons covalentes, notamment sur les groupements thiols présent sur les acides aminés soufrés (cystéine en particulier). Cette fraction liée aux protéines plasmatiques est ensuite éliminée par le foie. Elle ne peut donc pas diffuser dans les autres tissus et perd ainsi toute activité pharmacodynamique pour les tissus cibles. Il s'agit d'une propriété pharmacocinétique rare, la fraction liée aux protéines est considérée comme perdue puisqu'elle est de suite éliminée. En règle générale, la fraction liée est en équilibre avec la fraction libre et se libère progressivement avec la consommation progressive de la fraction libre (équilibre dynamique). Seule la fraction dite libre, c'est-à-dire non liée aux protéines plasmatiques, participe à l'activité pharmacodynamique avec une activité cytotoxique. Cette fraction libre est ensuite éliminée par le rein et filtrée dans les urines.

On note que les réactions d'hydrolyses du cisplatine et du carboplatine sont similaires puisqu'elles aboutissent toutes les deux au même produit, le diaquaplatine. Cependant, le carboplatine étant plus stable que le cisplatine, la réaction d'hydrolyse est plus lente et la liaison du métabolite formé, le diaquaplatine, aux protéines plasmatiques est plus faible. Ainsi, la demi-vie du cisplatine est estimée à une heure tandis que celle du carboplatine est estimée à quatre heures.

## 3. Elimination

Une différence majeure de métabolisation entre le carboplatine et le cisplatine est la fixation du diaquaplatine aux protéines plasmatiques, importante avec le cisplatine mais très limitée avec le carboplatine. Ces protéines subissent ensuite un catabolisme hépatique et une

élimination biliaire. La fraction libre est éliminée par le rein. Ainsi, l'élimination du cisplatine est majoritairement hépatique et la contribution rénale reste limitée. On estime à 30% la part de l'élimination urinaire dans l'élimination globale.

A l'inverse, la fixation aux protéines plasmatiques étant limitée avec le carboplatine, l'élimination est majoritairement rénale, de l'ordre de 80%. La figure ci-dessous décrit les modes d'éliminations majeurs et met en lumière cette différence significative.

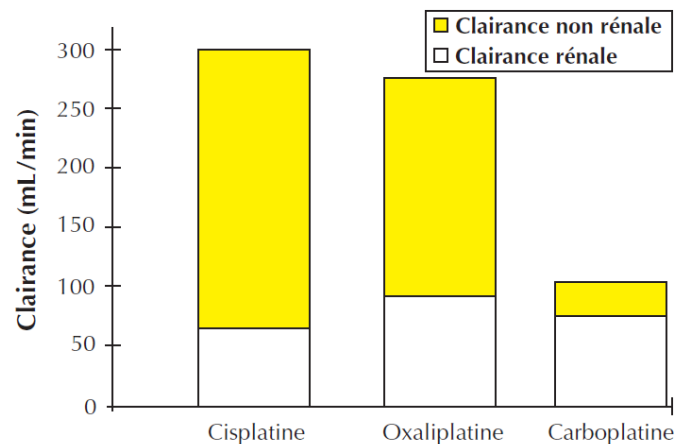


Figure 10 : Eliminations des dérivés de platine : répartition entre la clairance non rénale et rénale (d'après Chatelut, 2011)

De plus, les processus d'élimination rénale sont également différents entre le carboplatine et le cisplatine. Le carboplatine est filtré et éliminé par le rein à travers le phénomène passif de filtration glomérulaire. Par contre, les mécanismes d'élimination du cisplatine mettent en jeu des phénomènes de réabsorption et de sécrétion (Daley-Yates, McBrien 1982). Enfin, le cisplatine est le substrat d'une protéine de transport, la protéine OCT2, (organic cationic transporter de type 2) qui permet le passage de l'agent au niveau intracellulaire (Burger et al. 2010). Ces récepteurs, présents au niveau de la membrane basolatérale des cellules tubulaires proximales rénales, permettent ces phénomènes de réabsorption au niveau tubulaire. Comme le carboplatine n'a pas d'affinité chimique pour ces récepteurs, son élimination reste passive. (Yokoo et al. 2007). Ainsi, lors de l'utilisation de ces

dérivés de platine, il est important d'évaluer l'état fonctionnel du foie et des reins, notamment lors de l'utilisation du cisplatine.

### **Bilan**

Le carboplatine s'administre principalement par voie intraveineuse. La biodisponibilité par voie orale est très faible avec des potentiels effets digestifs. Des études par voie intracavitaire ont été faites avec peu de résultats. La voie intratumorale est en revanche bien tolérée avec des résultats satisfaisant.

Le carboplatine est hydrolysé dans le sang pour produire le diaquaplatine, métabolite actif, qui se lie en partie aux protéines plasmatiques. Il s'agit de la même réaction chimique obtenue avec le cisplatine. Le métabolisme du carboplatine est en revanche plus lent, ce qui se traduit par une demi-vie plus longue.

Cette fraction liée est rapidement éliminée par le foie. La fraction libre participe à l'activité cytotoxique. Contrairement au cisplatine, l'élimination du carboplatine est majoritairement rénale et très faiblement hépatique.

### C. Pharmacodynamie du carboplatine : mécanisme d'action cytotoxique

Les dérivés de platine sont des agents alkylants. Leur action cytotoxique peut se résumer à la création de liaisons inter et intra brins de l'ADN, bloquant alors tout mécanisme cellulaire, à l'origine d'une mort programmée de la cellule.

Les dérivés diaquaplatines forment au niveau des brins d'ADN des liaisons covalentes avec différentes bases présentes sur l'ADN. Ces liaisons sont à l'origine de ponts intrabrin, c'est-à-dire avec un des deux brins mais également interbrins, c'est-à-dire reliant les deux brins d'ADN. On estime à plus de 90% la formation de ponts intrabrin. Ces adduits d'ADN vont entraîner une distorsion de la double hélice d'ADN. Les mécanismes de réplication et de transcription de l'ADN sont ainsi bloqués. Le métabolisme cellulaire nécessaire à la survie de la cellule est alors inhibé, ce qui entraîne la mort de celle-ci. Les différents types d'adduits sont illustrés dans la figure suivante.

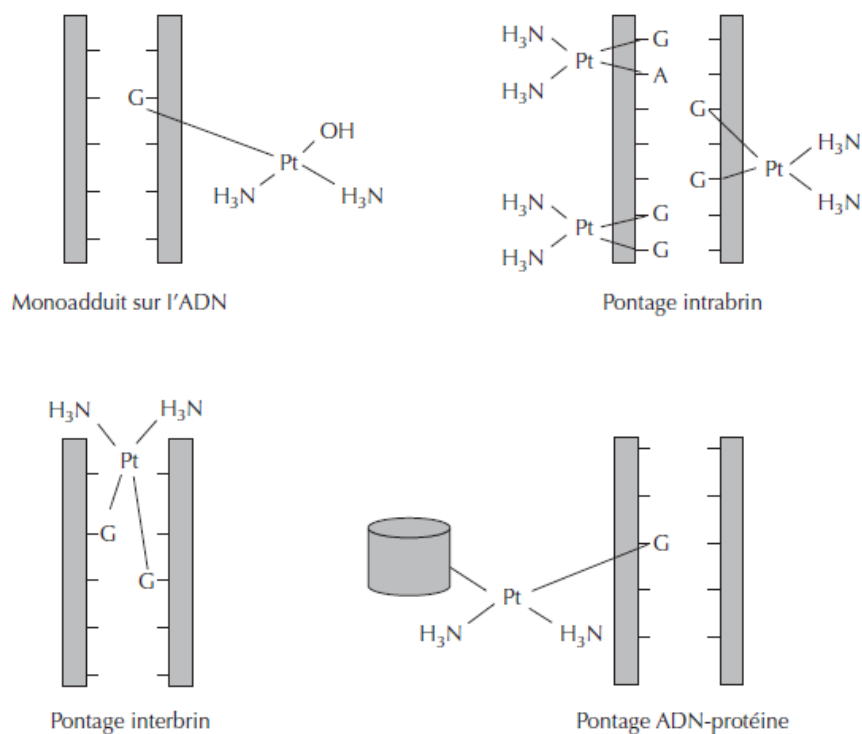


Figure 11 : les différents adduits formés par les dérivés de platine, d'après Chatelut, 2011

De plus, il existe des preuves expérimentales montrant que l'action du cisplatine ne se situe pas uniquement sur l'ADN mais également en déclenchant les voies apoptotiques. (Fuertes, Alonso, Pérez 2003). Le mécanisme a été découvert de manière empirique mais son déroulement exact n'est pas encore très connu.

#### D. Toxicité du carboplatine

Comme pour toute molécule cytotoxique utilisée en oncologie, les mécanismes visent les cellules tumorales dont le développement cellulaire est très actif mais aussi certaines cellules saines. Parmi elles, on peut compter les cellules de la moelle osseuse et celles de l'épithélium digestif. Certaines molécules présentent une toxicité spécifique sur certains organes et certains mécanismes physiologiques. Une surveillance accrue de certains paramètres est systématiquement réalisée avant une séance de chimiothérapie. Par exemple, des bilans sanguins sont indiqués pour évaluer la myélosuppression à travers la lecture de l'hémogramme. De même, une surveillance de l'état général de l'animal est importante. Par exemple, les vomissements et les nausées orientent vers une toxicité digestive. La toxicité et les répercussions des effets secondaires à la chimiothérapie peuvent être évalués avec rigueur et précision. Le Veterinary Cooperative Oncology group a défini à travers un consensus revu en 2021 (LeBlanc et al. 2021) un système de grade pour noter de 1 à 5 l'intensité des effets indésirables liés à la chimiothérapie chez le chien et le chat. Ce « grading » est résumé dans le tableau suivant.

*Tableau V : « Grading » de l'intensité des effets secondaires en chimiothérapie chez le chien et le chat défini par le consensus du Veterinary Cooperative Oncology group*

Grades définis par le consensus	Intensité des effets indésirables
Grade I	Intensité légère : animal asymptomatique ou présentant quelques symptômes légers. Aucun traitement complémentaire est indiqué.

Garde II	Intensité modérée : animal présentant des effets indésirables minimes. Une prise en charge spécifique n'est pas nécessaire mais on limite les activités de la vie quotidienne.
Grade III	Intensité grave : animal présentant des effets indésirables importants mais dont le pronostic vital n'est pas engagé. Les activités de la vie quotidienne sont strictement limitées et l'hospitalisation ou la prolongation de celle-ci est mise en place.
Grade IV	Intensité très grave : animal présentant des effets secondaires très importants qui engagent le pronostic vital. Une prise en charge en urgence est indiquée.
Grade V	Décès de l'animal qui succombe des effets indésirables ou euthanasie

La toxicité des dérivés de platine se traduit essentiellement par une neurotoxicité périphérique qui entraînent par des vomissements, une ototoxicité importante ainsi qu'une néphrotoxicité à travers un mécanisme de toxicité tubulaire. Chez le chat, une toxicité pulmonaire aiguë est décrite. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle le cisplatine est contre indiqué chez le chat puisque cette toxicité est mortelle. Le carboplatine présente une toxicité plus faible que le cisplatine. La différence de structure modifie les caractéristiques pharmacocinétiques comme vu précédemment. Son élimination plus longue et strictement rénale par filtration glomérulaire simple, à l'opposé des mécanismes de réabsorption tubulaire du cisplatine, se traduit par une néphrotoxicité plus faible. De même, la neurotoxicité et l'ototoxicité sont plus faibles pour la même action antitumorale. La principale toxicité du carboplatine à surveiller est la toxicité hématologique. Il s'agit de la principale contre-indication à la chimiothérapie.

Pour chaque molécule utilisée en chimiothérapie, on définit le « nadir » comme le délai où la concentration cellulaire sanguine est la plus faible suite à l'administration d'un agent anticancéreux. Cette valeur donnée dépend également du type de traitement et de l'individu. Pour le carboplatine, les nadirs des neutrophiles et des plaquettes ont été évalués chez l'homme et le chien.

Tableau VI : Nadir des neutrophiles et des plaquettes chez l'homme et le chien

	Chien	Homme
Nadir neutrophiles	11 à 14 jours	Pas de données
Nadir des plaquettes	11 à 14 jours	14 à 21 jours

La connaissance de ce Nadir permet de justifier le protocole utilisé en chimiothérapie. Il est important de considérer entre chaque séance une phase de régénération cellulaire des tissus sains qui subissent les effets des agents de chimiothérapie. Pour le carboplatine, l'intervalle minimal choisi entre chaque séance est de 3 semaines, sous réserve d'avoir un résultat de la numération et de la formule sanguine supérieur à une valeur seuil.

#### 1. Toxicité chez l'homme

Les effets toxiques du cisplatine chez l'homme sont principalement liés à la néphrotoxicité, à l'ototoxicité et à la neurotoxicité. Cette toxicité est plus faible pour le carboplatine, notamment avec des doses inférieures à la dose maximale tolérée estimée de 400 mg/m<sup>2</sup>. La principale toxicité du carboplatine est la myélotoxicité. Une neutropénie et une thrombopénie sont observées chez 20 à 40% des patients aux doses conventionnelles (Hartmann, Lipp 2003). Une anémie est plus rarement être observée. Un effet ototoxique est également observé pour des doses élevées de carboplatine. Concernant les signes cliniques plus généraux, les nausées, vomissements et diarrhées sont également observables mais nettement moins sévères qu'avec du cisplatine.

#### 2. Toxicité chez les carnivores domestiques

Les effets indésirables et toxiques sont la plupart du temps plus faibles chez les carnivores domestiques que chez l'homme, peu importe la chimiothérapie utilisée. Ceci s'explique par le fait que les doses utilisées sont plus faibles chez les animaux. Le but de la cancérologie vétérinaire est la plupart du temps palliatif tandis qu'en cancérologie humaine,

la visée est plus souvent curative. Des effets secondaires extrêmes tels que l'aplasie médullaire sont possibles et pris en charge en médecine humaine avec par exemple des chambres stériles à flux laminaire. En médecine vétérinaire, l'objectif est différent. On vise à prolonger au possible la vie de l'animal en conservant un confort de vie optimal et en limitant les effets indésirables.

La néphrotoxicité est bien plus faible pour le carboplatine. Elle n'est pas spontanément engendrée par le carboplatine mais peut être exacerbée en cas d'insuffisance rénale préexistante (Maddison, Page, Church 2008). Enfin, le carboplatine peut engendrer des nausées et vomissements comme chez l'homme d'apparition retardée, 4 à 6 jours après la séance de chimiothérapie.

### **Bilan**

Le diaquaplatine, formé après l'hydrolyse du carboplatine, forment des ponts intrabrins et interbrins avec l'ADN. Ces adduits d'ADN sont à l'origine d'une distorsion de la double hélice d'ADN. Ceci inhibe tout métabolisme cellulaire et entraîne la mort de la cellule.

La toxicité du carboplatine est majoritairement hématologique. Les toxicités rénale et neurologique sont à considérer mais restent plus faible que pour le cisplatine.

Les effets secondaires en chimiothérapie ont été défini par le consensus du Veterinary cooperative oncology group avec un grading précis.



## E. Utilisation thérapeutique du carboplatine

### 1. Calcul de la dose

Le carboplatine est une molécule à index thérapeutique faible, c'est-à-dire que le rapport de la concentration toxique (DL50) sur la concentration efficace est proche de 1. Il est donc important d'ajuster la dose à chaque cas. La dose traditionnelle est de 200-240 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse toutes les 3 semaines. (Withrow, Vail, Page 2013) En cas de neutropénie régulière, les séances peuvent être espacées de 4 semaines. Afin d'ajuster cette dose, une étude de 2009 s'est intéressée à la relation entre la neutropénie induite par le carboplatine et l'AUC cible. (Bailey, Rassnick, Dykes, et al. 2009) L'AUC désigne l'aire sous la courbe d'évolution de la concentration plasmatique d'un médicament après administration de celui-ci en fonction du temps. Afin de calculer la dose de carboplatine à administrer, Bailey a proposé une formule utilisant le poids de l'animal, l'AUC cible et le débit de filtration glomérulaire (DFG).

$$\text{Dose en carboplatine} = \text{AUC} \times [ (\text{DFG} \times 1,3) + 1,4 ] \times \text{Poids de l'animal}$$

Cependant, il est difficile d'estimer le débit de filtration glomérulaire du chat traité par manque de technique facilement accessible. L'équipe de Bailey a répondu à cette problématique en présentant l'intérêt de ce calcul de DFG en utilisant l'iohexol plasmatique, qui reste peu développé en médecine vétérinaire. (Bailey, Rassnick, Prey, et al. 2009) Concernant l'AUC cible, celle-ci doit être au maximum égale à 2,75 min x mg/mL, correspondant à la dose maximale tolérée.

### 2. Réglementation de l'utilisation des produits anticancéreux vétérinaire

L'utilisation de produits anticancéreux est réglementée de manière stricte. Deux textes majeurs encadrent l'utilisation de ces produits en médecine vétérinaire. L'arrêté du 18 juin 2009 relatif aux bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux fixe les conditions d'utilisations de ces produits. Ce guide a été rédigé par l'Ordre National Vétérinaire afin

d'aider le vétérinaire face à l'utilisation des produits de chimiothérapie. L'annexe III de l'arrêté du 8 août 2012 relatif aux médicaments à usage humain classés dans l'une des catégories de prescriptions restreintes accessibles aux vétérinaires renseigne sur les molécules à usage humain accessibles aux vétérinaires directement auprès des laboratoires.

*a) Une utilisation limitée à certains vétérinaires*

Pour utiliser des traitements anticancéreux, il faut être déclaré auprès de l'Ordre National Vétérinaire comme vétérinaire pratiquant des traitements anticancéreux en garantissant le respect des bonnes pratiques. L'engagement est individuel mais il ne suffit que d'un vétérinaire référent par clinique. A l'heure actuel, peu de structures sont déclarées. On en dénombre aujourd'hui environ 900 sur 6200, soit moins de 15%.

*b) Organisation et gestion des médicaments*

Les anticancéreux doivent être stockés à part. Il doit être à l'abri de la lumière qui accélère la dégradation des dérivés de platine. La structure doit être organisée de sorte à avoir quatre zones distinctes au moment de la chimiothérapie : une zone de stockage spécifique des anticancéreux, une zone de préparation du produit, une zone d'administration du produit anticancéreux dédiée au moment de la préparation et une zone d'hospitalisation distincte. Une fiche de préparation des doses par animal est également rédigée (voir annexe).

*c) Condition d'utilisation des produits anticancéreux*

Tout produit classé CMR (Cancérogène – Mutagène – Reprotoxique) doit être utilisé d'après ces recommandations. La plupart des molécules utilisées en cancérologie sont classées CMR, à l'exception des inhibiteurs de tyrosine kinase (masitinib et tocéranibe). Le personnel doit être formé et sensibilisé à la dangerosité des produits. Le vétérinaire référent doit pouvoir attester d'une formation de son équipe. Les produits ainsi que les animaux traités ne doivent pas être manipulés par les auxiliaires vétérinaires spécialisées (ASV), les femmes enceintes et les personnes immunodéprimées. Le personnel doit également être protégé avec une tenue adaptée. Le manipulateur doit porter des protections individuelles telles que le

masque FFP2, les lunettes, une blouse imperméable et à usage unique ainsi qu'une double paire de gants. Ces équipements sont ensuite jetés dans une poubelle particulière destinée aux déchets à risques. Le manipulateur de ces produits peut se contaminer à tout moment par inhalation sous forme d'aérosols médicamenteux ou par contact direct avec la substance. La manipulation même des flacons doit être faite avec des gants puisque des résidus de composés peuvent se retrouver sur le flacon. Afin de garantir une protection optimale, des mécanismes à double membrane sont utilisés. Ceci protège le manipulateur puisqu'il n'est jamais en contact avec le produit.



*Figure 12 : Préparation du produit sous hotte à flux laminaire (à gauche) et administration du produit avec un système PhaSeal (à droite), Service de cancérologie, CHUVAC VetagroSup*

Une hospitalisation légale de 24h suivant la chimiothérapie est obligatoire. Celle-ci vise à récolter les déchets de l'animal où sont éliminés les résidus des métabolites. Ces déchets sont également évacués dans la poubelle dédiée. Certains résidus sont présents jusqu'à 7 jours suivant la chimiothérapie. Il est donc recommandé d'informer le propriétaire quant à ces risques particuliers. Il faut leur conseiller de ramasser les déjections de l'animal avec des gants et de passer de la javel à l'endroit où l'animal urine. Ceci est à respecter dans la mesure du possible. De plus, peu de données décrivent l'importance des résidus dans la salive. Par

mesure de précaution, il faut éviter les contacts trop proches avec l'animal, notamment pour les enfants.

#### *d) Dangers pour le manipulateur*

Les principaux dangers de contamination pour le manipulateur s'évaluent à court, moyen et long terme. A court terme, on peut observer des réactions générales très rapides telles qu'une rougeur du visage, des vertiges, du prurit mais aussi des réactions locales avec de l'irritation ou de la nécrose cutanée locale. En cas de contact, il faut veiller à laver la zone touchée de manière abondante. A moyen et long terme, un risque de cancer est possible, surtout après une exposition répétée même à faible dose.

#### *e) Gestion de la cage d'hospitalisation*

La cage d'hospitalisation de l'animal doit être à l'écart des autres animaux hospitalisés, notamment pour ceux suivis avec des traitements immunomodulateurs. Tous les déchets issus de cette cage doivent être placés dans la poubelle dédiée. Après la sortie de l'animal, la cage doit être nettoyée avec de la javel ainsi que les gamelles, litières et autres accessoires présents dans la cage. Il est recommandé d'identifier la cage spécifiquement avec une pancarte indiquant la chimiothérapie pour prévenir l'équipe soignante de la structure afin d'adapter les mesures.

### 3. Prise en charge de l'animal et de sa chimiothérapie

Concernant le protocole du carboplatine, les séances sont espacées de 3 semaines, sous réserve des paramètres sanguins. Chez le chien, la dose recommandée est de 300 mg/m<sup>2</sup>. Les doses utilisées en cancérologie sont systématiquement liées à la surface de l'animal et non à son poids. L'administration du carboplatine se fait par voie intraveineuse via un cathéter périphérique à la veine céphalique sur environ 20 minutes minimum avec une solution hypotonique de glucose 5%. On ne peut l'administrer avec une solution contenant des ions chlorures puisque ceux-ci vont réagir directement avec le carboplatine jusqu'à être dégradés en cisplatine.

## **Bilan**

Le carboplatine est une molécule avec un index thérapeutique faible. Le calcul de la dose est primordial afin d'obtenir un compromis entre efficacité et sécurité. La dose couramment décrite chez le chat est comprise entre 200 et 240 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse toutes les 3 semaines à adapter en fonction des numérations formules sanguines. La dose peut être ajuster en calculant le débit de filtration glomérulaire.

L'utilisation de produits anticancéreux en médecine vétérinaire est très réglementée. Elle doit être déclarée auprès de l'ordre et suivre un certain nombre de règles de bonnes pratiques ...

L'animal recevant une chimiothérapie doit être hospitalisé pendant une durée légale d'au moins 24h dans le but de récolter les résidus des métabolites actifs dans les excréta (urine, selles, salive). L'ensemble de l'équipe soignante (vétérinaires, ASV) doit être équipé et protégé lors de la manipulation des animaux sous chimiothérapie.

## Bilan sur le carboplatine

Le carboplatine est un agent de chimiothérapie alkylant. En raison de sa différence structurale avec le cisplatine, ces deux molécules ne présentent pas les mêmes propriétés, notamment sur l'aspect pharmacocinétique. Le carboplatine est aujourd'hui plus utilisé car il est moins toxique et mieux toléré. Il s'utilise chez le chat, contrairement au cisplatine, contre-indiqué. Il présente certaines indications en médecine vétérinaire, notamment pour les tumeurs épithéliales (carcinomes) et glandulaires (adénocarcinomes).

Le carboplatine s'administre principalement par voie intraveineuse. Il peut être utilisé en monochimiothérapie mais également en association avec d'autres molécules en polychimiothérapie.

Le carboplatine est hydrolysé dans le sang pour produire le diaquaplatine, métabolite actif, qui se lie en partie aux protéines plasmatiques. Il s'agit de la même réaction chimique obtenue avec le cisplatine. La toxicité du carboplatine est majoritairement hématologique. Des toxicités rénales et neurologiques sont également décrites mais d'une intensité plus faible que pour le cisplatine.

Son utilisation doit être bien encadrée et de nombreuses conditions liées à la réglementation vétérinaire doivent être suivies pour son application. L'animal recevant une chimiothérapie doit être hospitalisé pendant une durée légale d'au moins 24h dans le but de récolter les résidus des métabolites actifs dans les excréments (urine, selles, salive). L'ensemble de l'équipe soignante (vétérinaires, ASV) doit être équipé et protégé lors de la manipulation des animaux sous chimiothérapie.

### III. Etude prospective de l'utilisation du carboplatine par voie intraveineuse et intra tumorale en électrochimiothérapie

#### A. L'électrochimiothérapie : principes biologiques et physiques

##### 1. Introduction

L'électrochimiothérapie (ECT) est un traitement qui associe l'administration de médicaments de chimiothérapie à des impulsions électriques. Celles-ci visent à stimuler la membrane cellulaire afin d'augmenter l'absorption du composé dans la cellule. Lors du passage du champ électrique sur les membranes, la tension de surface de la membrane est déstabilisée et des pores aqueux se forment spontanément, permettant ainsi aux molécules de diffuser. Ce mécanisme n'est pas encore parfaitement élucidé.

Lorsqu'une impulsion électrique est appliquée à une cellule, on observe deux phénomènes : l'électroporation réversible et l'électroporation irréversible. L'électroporation réversible permet à la membrane cellulaire d'augmenter sa perméabilité, ce qui ouvre l'accès aux molécules de taille trop importante à travers la membrane cellulaire. Ceci permet l'entrée dans la cellule de molécules hydrophiles telles que la bléomycine et le cisplatine. D'autre part, l'électroporation irréversible perturbe nettement les tissus et leur intégrité cellulaire, ce qui entraîne une apoptose des cellules. (Probst et al. 2018) Chez l'homme, l'électrochimiothérapie est utilisée pour les tumeurs cutanées et également pour les tumeurs profondes non opérables. (Probst et al. 2018)

##### 2. Principes cellulaires de l'électroporation

Deux mécanismes moléculaires expliquant l'augmentation de la perméabilité aux agents anticancéreux lors de l'électroporation sont étudiés. Avant l'impulsion électrique, l'agent ne peut pas traverser la membrane cellulaire pour pénétrer dans la cellule. Pendant l'impulsion électrique, des protéines transmembranaires se rassemblent afin de former une protéine de transport. L'agent anticancéreux diffuse ainsi par cette protéine néoformée. Après l'impulsion électrique, cette protéine se déforme, ce qui bloque l'agent dans la cellule.

L'autre hypothèse suspectée est celle de la formation de pores au sein de la membrane lipidique. L'agent de chimiothérapie peut ainsi passer directement à travers la membrane sans utiliser de transporteur protéique. A la fin de l'impulsion électrique, l'agent anticancéreux ne peut ressortir de la cellule puisque la membrane est à nouveau devenue imperméable. Ainsi, cette technique permet la pénétration de l'agent dans la cellule localement.

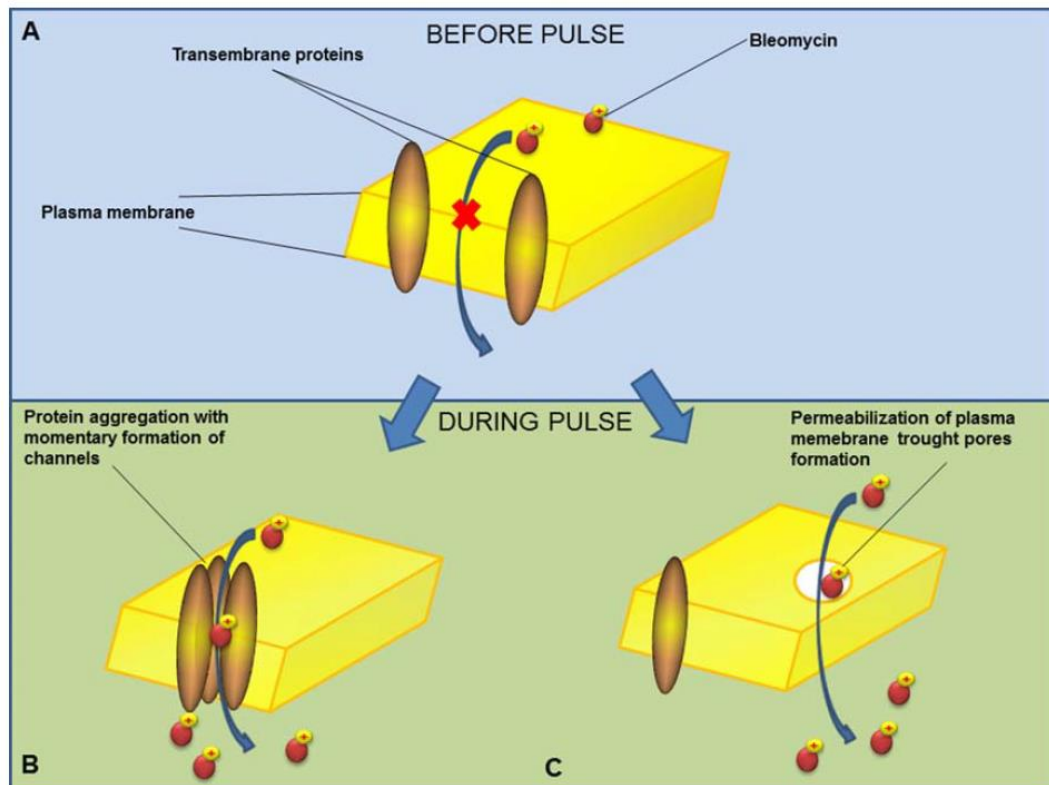


Figure 13 : Principes cellulaires de l'électrochimiothérapie, (Source : Spugnini, Baldi 2019)



### 3. Principes d'utilisation de l'électrochimiothérapie

#### a) *Bénéfice de l'électroporation sur la pénétration tissulaire*

Le but principal de l'électroporation est d'augmenter la diffusion de l'agent *in vivo*. Cette potentialisation des doses de cytotoxique a été étudiée *in vitro* et *in vivo* et présentée dans le tableau VII. L'activité locale de la bléomycine est multipliée par 700 dans la cellule et par 13 pour le cisplatine (Miklavčič et al. 2014).

*Tableau VII : Données sur l'activité cellulaire in vivo et in vitro des agents anticancéreux avec l'électroporation, (Miklavčič et al. 2014)*

**Table 1 Summary of drugs tested for *in vitro* and *in vivo* potentiation in combination with electroporation pulses**

<b>Drug tested</b>	<b><i>In vitro</i> potentiation</b>	<b><i>In vivo</i> potentiation</b>
Bleomycin	Yes; 100–5000-fold [1,17,18,26-28]	Yes
Cisplatin	Yes; 1.8–12.2-fold [17,18,28,29]	Yes [28-30]
Calcium	Yes; more hundred-fold [31,32]	Yes [31]
Netropsin	Yes; 200-fold [1]	–
Carboplatin	Yes; 1.6–13-fold [17,18,27,29]	–
2-N-methyl-9-hydroxy-ellipticinium (NMHE)	Yes; 4-fold [1]	–
Vincristine	Yes; 1.3–3.4-fold [18]	–
ActiNomycin D	Yes; 2–3-fold [1]	–
Cytarabine	Yes; 2-fold [18]	–
Oxaliplatin	Yes [29]	–
Platinum (II) complex 3P-SK	Yes [29]	Yes [29]
Platinum (II) complex PtAMP	Yes [29]	–
Mitomycin C	Yes but low; 1.3–1.4-fold [18,33]	–
Vinblastine	Yes but low; 1.1–1.3-fold [18]	–
5-fluorouracil	No or low; 1.25-fold [18,26]	–
Paclitaxel	No or low; 1.3-fold [17,18]	–
Doxorubicin	No or low; 0.67–2-fold [17,18]	–
Nimustine hydrochloride (ACNU)	No [27]	–
Methotrexate	No [1]	–
9-OH-ellipticine	No [1]	–
Didemnin B	No [1]	–
Melphalan	No [1]	–
Mithramycin	No [1]	–
Taxotere	No [1]	–
DauNorubicin	No [17]	–
Adriamycin	No [32]	No [28]
Etoposide	No or ND [17,18,27]	–
Ancitabine	ND [18]	–
Gemcitabine	ND [18]	–

ND drug was tested but the potentiation could Not be determined due to methodological limitations.  
– Not tested.

L'électroporation est précédée de l'administration d'un agent de chimiothérapie par voie intraveineuse ou intratumorale quelques minutes avant. Ceci permet à l'agent de se répartir dans le système vasculaire et extracellulaire du tissu. (Spugnini, Baldi 2019) On place ensuite une ou plusieurs électrodes autour ou à l'intérieur de la tumeur. Celles-ci délivrent le champ électrique grâce à des impulsions définies. Ceci permet l'augmentation de la perméabilité de la membrane qui revient au bout de quelques minutes à son état initial. Cette technique présente l'avantage d'utiliser une faible dose de médicament qui se retrouve potentialisée localement.

#### *b) Utilisation chez l'homme de l'électrochimiothérapie*

En médecine humaine, l'électrochimiothérapie est majoritairement utilisée pour les tumeurs cutanées et certaines tumeurs profondes inopérables. (Probst et al. 2018) La figure 13 montre l'utilisation de l'ECT sur un patient de 88 ans traité pour une tumeur hépatique. Sur la figure A, on peut voir les placements percutanés des électrodes placées au niveau des lésions hépatiques. Dans la figure B, on peut voir la métastase hépatique au bout de la pointe de la flèche blanche. La figure C montre la coupe du scanner pour contrôler le placement des électrodes. Celles-ci sont placées de manière à atteindre la lésion en profondeur.

Il faut toutefois souligner que cette technique nécessite une anesthésie générale en médecine humaine, ce qui n'est pas le cas pour la radiothérapie. Ceci explique que la radiothérapie soit nettement plus utilisée.

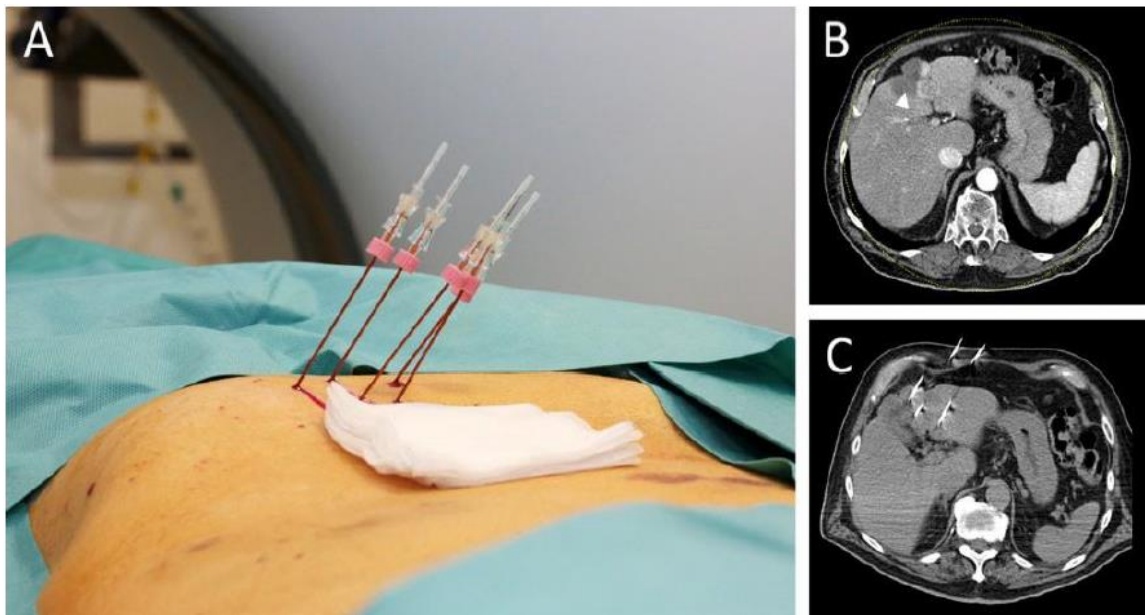


Figure 14 : Une séance d'électrochimiothérapie sur une tumeur du foie sur un patient de 88 ans, d'après Probst et al., 2018

*c) Protocole d'utilisation en médecine vétérinaire*

En médecine vétérinaire, l'électrochimiothérapie est utilisée selon un protocole défini. L'animal est dans un premier temps anesthésié (anesthésie fixe ou gazeuse) avec une attention particulière à l'analgésie. La zone tumorale visée est ensuite tondu (figure 15.A) et désinfectée. L'agent de chimiothérapie est ensuite injecté par voie intraveineuse (figure 15B) et par voie intratumorale (figure 15C). Quelques minutes plus tard, les impulsions électriques sont activées au niveau de la tumeur (figure 15D et 15E). Le nombre d'impulsions électriques et le voltage utilisés varient selon les études. Les indications principales en médecine vétérinaire concernent les tumeurs cutanées et sous-cutanées. On peut l'utiliser en traitement unique pour des tumeurs de petite taille (inférieures à 2 cm<sup>2</sup>) et sur des tumeurs inopérables. On peut également l'utiliser en traitement adjuvant suite à une exérèse réalisée en marges infiltrées (fibrosarcome, mastocytome) (Miklavčič et al. 2014). Des essais sur des tumeurs intracavitaires et viscérales sont décrits mais peu de résultats ont été publiés. (Miklavčič et al. 2014).

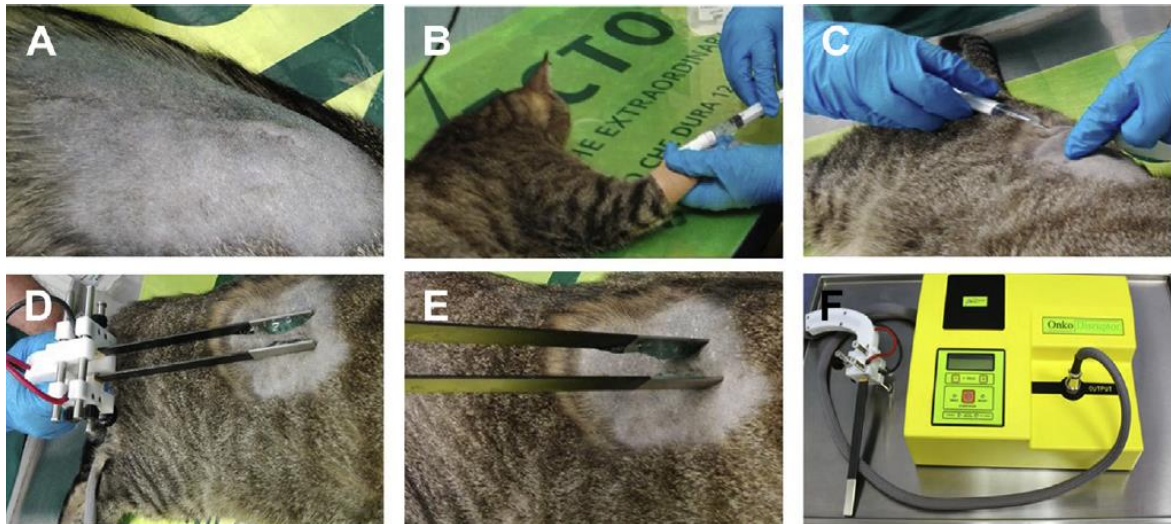


Figure 15 : les différentes phases de l'électrochimiothérapie, source : (Spugnini, Baldi 2019)

#### 4. Appareils d'électrochimiothérapie utilisés

Différents appareils d'électrochimiothérapie sont disponibles sur le marché. Le choix des électrodes se fait également en fonction de la taille et du nodule tumoral traité. (Miklavčič et al. 2014) Pour des nodules de petite taille, superficiels et de faible épaisseur, des plaques ou des rangées d'aiguilles sont utilisées. Pour des masses de plus grande taille, des électrodes hexagonales à aiguilles sont utilisées. (Miklavčič et al. 2014)

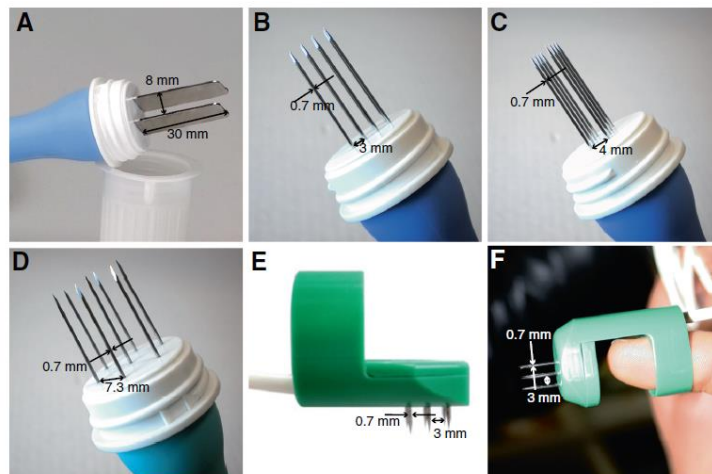


Figure 16 : les différentes électrodes utilisées en électrochimiothérapie, (Source : Miklavčič et al. 2014)

## Bilan

L'électrochimiothérapie consiste à administrer un agent de chimiothérapie suivi d'impulsions électriques localement au niveau de la tumeur. Le but est d'augmenter l'absorption cellulaire de l'agent dans la cellule afin d'augmenter sa concentration in vivo. Deux mécanismes de diffusion sont suspectés mais pas encore démontrés.

L'intérêt de cette méthode est d'augmenter les doses in vivo, notamment pour des molécules hydrophiles qui ne passent pas la membrane plasmique. Par exemple, l'activité locale de la bléomycine est multipliée par 700 dans la cellule et par 13 pour le cisplatine.

En médecine humaine, l'électrochimiothérapie est utilisée majoritairement pour des tumeurs cutanées et pour certaines tumeurs profondes inopérables.

L'électrochimiothérapie s'utilise en médecine vétérinaire selon un protocole précis sous anesthésie générale. Différentes électrodes peuvent être utilisés selon le type de tumeur visé.

## B. Résultats des études publiées utilisant l'électrochimiothérapie pour le traitement du carcinome épidermoïde cutané du chat

### 1. Etudes de Spugnigni *et al.*

#### a) *Première étude préliminaire de 2009 par voie intratumorale*

Spugnigni a initié les travaux de l'électrochimiothérapie sur le carcinome épidermoïde cutané du chat en utilisant de la bléomycine, molécule autorisée en Italie. Ces travaux ont été motivés par les résultats encourageants de cette méthode pour les mélanomes canins et les sarcomes des tissus mous félines. (Spugnigni *et al.* 2009) Il s'agit d'une étude prospective multicentrique sur trois sites différents. Neuf chats ont suivi un protocole sans comparaison avec un groupe témoin. Le protocole comprenait deux séances d'électrochimiothérapie à une semaine d'intervalle. (Spugnigni *et al.* 2009) La dose de bléomycine injectée était de 15 mg/cm<sup>3</sup> par voie intratumorale. Les animaux étaient suivis une semaine après, puis une fois par mois pendant 6 mois puis tous les mois.

Neuf chats ont été inclus dans l'étude. Le tableau récapitulatif des cas est disponible en annexe 3. Sept chats présentaient un SCC sur le planum nasal, un sur l'épine dorsal et un sur le canthus de l'œil. Après la première séance, sept chats présentaient une réponse complète et deux une réponse partielle. Deux chats ont été euthanasiés pendant l'étude pour des raisons non liées à la tumeur. Les deux cas en réponse partielle, de stade T4 initialement, ont ensuite présenté une progression, conduisant à l'euthanasie. Pour les autres cas, la réponse complète a été stable durant tout le suivi de l'animal avec des rémissions d'au moins un an, de 369 à 1613 jours.

Cette étude avait pour but de s'assurer de la sécurité du traitement. Celui-ci a bien été toléré avec seulement 3 chats ayant présenté de l'érythème. Malgré un faible échantillon de neuf chats, les résultats obtenus sont intéressants avec un taux de 77% de réponse complète. En revanche, il n'y a pas de groupe témoin pour comparer les résultats avec une injection de bléomycine intratumorale sans électrochimiothérapie.

*b) Seconde étude de 2015 par voie intraveineuse*

Spugnigni a également publié une seconde étude en 2015. (Spugnini et al. 2015) Dans cette étude prospective non randomisée, deux groupes ont été définis. L'échantillon test comprenait 26 chats atteints de carcinome épidermoïde (12 formes périoculaires et 14 sur la tête) tandis que le groupe témoin en comprenait 21 (9 formes périoculaires et 12 sur la tête). Le groupe test recevait une séance d'électrochimiothérapie avec de la bléomycine par voie intraveineuse toutes les semaines jusqu'à obtenir une réponse partielle ou complète alors que le groupe témoin recevait seulement de la bléomycine par voie intraveineuse.

Une réponse complète a été observée dans 89% des cas (21/26) pour le groupe test et dans seulement 18% des cas du groupe témoin. (3/21). (Spugnini et al. 2015). Dans ce dernier groupe, tous les cas ont été euthanasiés. La médiane sans récurrence pour le groupe test était de 30,5 mois contre seulement 3,9 mois pour le groupe témoin. De même, pour les carcinomes périoculaires, les médianes sans récurrence pour les groupes ECT et témoin étaient respectivement de 24,2 mois et 4,7 mois. Pour les localisations sur la tête, les médianes sans récurrence pour les groupes ECT et témoin étaient respectivement de 20,6 mois et 3,2 mois. Aucun facteur pronostique n'a été mis en évidence statistiquement. Les différences de réponses entre les deux groupes n'étaient pas statistiquement différentes.

La tolérance au traitement était bonne malgré 4 cas de brûlure légère, disparaissant en 2-3 semaines et aucune toxicité systémique n'a été observée. Pour les quelques chats ayant présenté des signes d'inflammation, celle-ci s'est résolue en utilisant un anti-inflammatoire non stéroïdien, le meloxicam, à la dose de 0,05 mg/kg SID pendant une semaine.

Ainsi, ces deux études montrent une efficacité majeure de l'électrochimiothérapie avec de la bléomycine par voie intratumorale ou intraveineuse, bien supérieure à la bléomycine seule. La tolérance du traitement dans ces deux études est bonne. De l'œdème et

de l'érythème sont observés après les séances, sans autre trouble majeur. (Spugnini et al. 2009; 2015).

## 2. Etude de Tozon *et al.*

En 2014, une étude prospective, observationnelle portant sur 11 chats atteints de carcinome épidermoïde cutané est publiée. (Tozon et al. 2014) On dénombrait 17 nodules superficiels de SCC allant du stade Tis au stade 4. Ces tumeurs concernent le planum nasal (6/11), les pavillons de l'oreille (3/11) ou les deux (2/11). Un nodule a été retiré chirurgicalement. Le protocole de traitement suivi utilisait la bléomycine par voie intraveineuse à raison de 30 mg/m<sup>2</sup>, suivi d'une électroporation de 8 impulsions de 1300 V/cm<sup>3</sup>. Pour 15 nodules sur 16, une seule session d'ECT était appliquée à l'exception d'un nodule qui a reçu deux sessions.

L'ensemble des résultats de l'étude est présenté dans le tableau de l'annexe 4. Une réponse complète a été observée dans 81,8% des cas (9/11) et pour 87,5% des nodules (14/16). Deux chats ont présenté une récurrence à 2 et 8 mois. Ainsi, la durée de la réponse sans récurrence allait de 2 mois à plus de 3 ans. La durée de rémission est de plus d'un an dans 75% des cas. Deux chats présentant initialement une tumeur de stade T3 et T4 ont présenté une progression et ont été euthanasiés 4 et 5 mois après la séance d'ECT respectivement. Le traitement était bien toléré avec aucun effet secondaire systémiques ou local.

Cette étude conclut également que l'électrochimiothérapie représente une alternative efficace, en particulier quand les autres voies thérapeutiques ne sont pas acceptables pour les propriétaires. (Tozon et al. 2014) D'après l'auteur, ces résultats sont comparables avec ceux obtenus avec la thérapie photodynamique et la plésiothérapie. Cependant, la thérapie photodynamique s'utilise selon un protocole long durant lequel l'animal doit être anesthésié. La plésiothérapie ne s'utilise que sur des lésions très superficielles.



Cette étude semble démontrer comme celle de Spugnigni et al., 2015, que l'utilisation de la voie intraveineuse est au moins aussi efficace que la voie intratumorale.

### 3. Etude de Dos Anjos *et al.*

L'objet de cette étude prospective non randomisée est d'observer la réponse des carcinomes épidermoïdes cutanés du chat en électrochimiothérapie avec une dose de bléomycine plus faible. La bléomycine est régulièrement utilisée à la dose de 15 000 UI/m<sup>2</sup> en médecine vétérinaire. En médecine humaine, des essais cliniques à la dose de 10 000 UI/M<sup>2</sup> ont montré des résultats intéressants. (Dos Anjos et al. 2020)

Deux groupes de chats ont été créés. Le groupe test et le groupe témoin comprenaient respectivement 34 et 22 chats. Les carcinomes épidermoïdes cutanés étaient localisés sur le planum nasal, la paupière, la lèvre, la zone périoculaire, l'oreille. Tous les chats inclus dans l'étude ne présentaient pas de métastase dans les nœuds lymphatiques. Tous les stades T1, T2, T3 et T4 étaient représentés. Les chats ont reçu le même protocole comprenant une sédation, l'injection de bléomycine puis l'impulsion électrique. Le groupe test recevait une dose de 10 000 UI/m<sup>2</sup> tandis que le groupe témoin recevait la dose conventionnelle de 15000 UI/m<sup>2</sup>. (Dos Anjos et al. 2020)

Quatre semaines après la séance, une réponse complète était obtenue dans 38% des cas (16/42) dans le groupe témoin et dans 72, 41% (21/29) dans le groupe test où 10 chats sont décédés entre le traitement et le contrôle. Aucune différence significative concernant la médiane de survie sans récurrence et la médiane de survie n'a été trouvée statistiquement entre les deux groupes. En recueillant les données des deux groupes séparés, les cas en stades T3 et T4 ont montré une réponse plus faible que les cas en stades T2 et T1. Le stade clinique de l'animal est à nouveau un facteur pronostique. (Dos Anjos et al. 2020)

#### 4. Etude de Simcic *et al.*

Plus récemment, en 2021, une étude rétrospective, multicentrique a été publiée sur 61 cas de carcinome épidermoïde du planum nasal. (Simčič et al. 2021). La bléomycine était injectée, par voie IV, à la dose de 15 000 UI/M<sup>2</sup> suivi d'une électroporation de huit impulsions électriques. Près de 69,3% des chats ont reçu une seule séance d'électrochimiothérapie tandis que 36,1% ont reçu plus de deux séances.

Une réponse complète a été obtenue dans 65,6% des cas et une réponse partielle dans 31,1%. La médiane de survie de toute la population est de 286 jours, avec une survie comprise entre 13 et 2929 jours. A la fin des trois années de l'étude, 77% des chats étaient décédés. Parmi les 23% encore en vie, 19,7% présentaient encore une réponse complète et 3,3% avaient encore une tumeur. La médiane de survie pour les chats décédés en réponse complète était de 872 jours, contre 193 jours pour les chats décédés avec une tumeur.

Concernant l'évaluation de la toxicité, une échelle à 6 degrés, proposée dans une étude précédente, (Lowe et al. 2017) était utilisée. 23% des chats n'ont pas présenté de toxicité, 3,3% ont présenté une toxicité de grade 1, 24,6% une toxicité de grade 2, 6,6% une toxicité de grade 3, 23% une toxicité de grade 4 et 19,7% une toxicité de grade 5. Pour 51% des patients, la toxicité était de degré inférieur ou égal à 2.

Cette étude conclut que l'électrochimiothérapie est un traitement de choix dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes cutanés. Cette étude montre également que le renouvellement des séances d'électrochimiothérapie offre de meilleurs résultats. La taille de la tumeur et la réponse locale au traitement semblent être des paramètres pronostiques concernant la médiane de survie et le risque de récurrences. (Simčič et al. 2021)

#### 5. Conclusion et limites de ces différentes études

Ces différentes études montrent des résultats intéressants avec une très bonne tolérance du traitement. Concernant les données recueillies, plusieurs remarques sont à prendre en compte. La plupart de ces études sont prospectives, hormis la dernière étude de

Simcic et al. Ceci garantit des observations plus précises avec un protocole standardisé. Parmi elles, une seule étude (Spugnini et al. 2015) a utilisé un groupe témoin de contrôle. Enfin, il manque un suivi à long terme des cas afin de s'assurer des risques de récives. La bléomycine est toujours administrée par voie intraveineuse, sauf dans la première étude de Spugnini où il s'agit de la voie intratumorale.

### **Bilan**

Ces différentes études montrent des résultats prometteurs pour l'utilisation de l'électrochimiothérapie dans le cadre du traitement du carcinome épidermoïde. La chirurgie est le traitement de choix mais elle peut être refusée par les propriétaires du fait de son caractère délabrant. Le coût et l'accessibilité de la radiothérapie limitent également son utilisation. Cependant, toutes ces études utilisent la bléomycine, molécule qui n'est pour l'instant pas disponible en France.

## C. Etude préliminaire sur l'utilisation du carboplatine par électrochimiothérapie par voie intraveineuse et intratumorale dans le cadre du traitement du carcinome épidermoïde cutané du chat

### 1. Introduction et visée de l'étude

Comme énoncé précédemment, les carcinomes épidermoïdes ne sont pas toujours opérables, du fait de la complexité de la chirurgie et du caractère délabrant qu'elle peut engendrer. La radiothérapie externe et par contact sont des voies thérapeutiques intéressantes mais elles ont l'inconvénient d'avoir un coût élevé et un accès géographique limité. L'électrochimiothérapie montre des résultats encourageants avec la bléomycine pour les carcinomes épidermoïdes cutanés. Cependant, cette molécule n'est pas accessible à l'usage vétérinaire en France. Le cisplatine peut également être couplé à l'électrochimiothérapie mais sa toxicité pulmonaire chez les chats ainsi que le manque de résultat concernant son efficacité sur les carcinomes épidermoïdes du chat, contre-indiquent son utilisation. Le carboplatine, dérivé platiné bien toléré chez le chat, est disponible en France. Lors des tests *in vitro*, l'électroporation augmente la pénétration à travers la membrane cellulaire jusqu'à 13 fois. (Probst et al. 2018) Son utilisation a déjà été étudiée par voie intratumorale seule avec une bonne tolérance. (Théon, VanVechten, Madewell 1996) Le but de cette étude préliminaire était de s'assurer de la tolérance et de l'efficacité de l'électrochimiothérapie avec du carboplatine pour la prise en charge des carcinomes épidermoïdes félines.

### 2. Matériel et méthode

Les animaux inclus dans l'étude sont des patients traités au sein du Centre Hospitalier Vétérinaire Universitaire de VetAgroSup (CHUVAV). Des critères d'inclusion ont été définis dans le cadre de l'étude. Les cas pris en compte doivent présenter un diagnostic histologique de carcinome épidermoïde cutané associé à un bilan d'extension négatif. Celui-ci se définit par au moins un examen d'imagerie médicale du thorax ainsi qu'une analyse cytologique des nœuds lymphatiques locorégionaux en cas d'adénopathie. Le stade TNM défini par l'OMS a

été utilisé pour chaque cas. Les critères d'exclusion regroupent un bilan d'extension positif et un diagnostic de carcinome de Bowen.

Le traitement administré consiste en une injection intraveineuse et intratumorale de carboplatine suivie après 6 à 8 minutes d'une électroporation, correspondant à 8 pulses orthogonaux à 1300 V/cm. Tout ceci est réalisé sous anesthésie générale. Le protocole comprend de la méthadone en pré-médication (0,2 mg/kg) puis une induction au propofol (3 mg/kg) suivi d'un relai gazeux. Une perfusion de Ringer Lactate est administrée au cours de l'anesthésie. La dose de carboplatine standard utilisée est de 200 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse et de 40 mg/m<sup>2</sup> par voie intratumorale.

Le chat est ensuite suivi toutes les semaines pendant 6 semaines afin de surveiller la toxicité générale et locale, en utilisant les critères VCOG-CTCAE définis précédemment et la réponse au traitement est déterminée à partir des critères RECIST. (Schwartz et al. 2016) Une réponse complète (RC) correspond à une disparition de toutes les lésions. Une réponse partielle (RP) traduit une diminution d'au moins 30% de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres. La progression (PD) décrit une augmentation de plus de 20% de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observés durant l'étude. Pour toute autre situation, on parle de stabilisation (SD). Si la première séance d'électroporation n'entraîne pas de réponse complète, une seconde séance est réalisée. Les différentes étapes du traitement et du suivi sont présentées dans les figures 14 à 18.

### 3. Résultats

Sept chats ont été inclus dans l'étude. Les carcinomes épidermoïdes étaient situés sur le planum nasal (5/7), le canthus interne (1/7) ou externe (1/7) de l'œil. Les bilans d'extension thoraciques ont été réalisés par examen tomodensitométrique corps entier (2/7) ou radiographie thoracique avec 3 vues (5/7). La surface tumorale était comprise entre 3 et 25,13 cm<sup>2</sup> avec une médiane à 5 cm<sup>2</sup>. Les stades des animaux étaient entre T1N0M0 et T4N0M0. La

dose de carboplatine administrée était comprise entre 20 et 55 mg/m<sup>2</sup> par voie intratumorale avec une médiane de 40 mg/m<sup>2</sup>, correspondant à 1,17 à 5,94 mg/m<sup>2</sup> de surface tumorale et entre 145 à 200 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse avec une médiane de 200 mg/m<sup>2</sup>. La dose totale de carboplatine était comprise entre 190 et 240 mg/m<sup>2</sup>. L'ensemble des caractéristiques des cas retenus dans l'étude est résumé dans l'Annexe 2.

Après six semaines, cinq chats sur sept présentaient une réponse complète. Deux chats sur sept ont présenté une réponse partielle. L'un des deux a reçu une seconde séance d'électrochimiothérapie conformément au protocole qui a montré une réponse complète 6 semaines après. L'autre chat a présenté une progression après la seconde séance. Concernant le suivi, 6 chats présentaient une réponse complète à l'arrêt de la collecte des données (2, 5, 6, 7 et 17 mois après la séance) ou à la date du décès de l'animal sans lien avec la tumeur (7 mois après la séance). Le chat ayant obtenu une réponse complète après deux séances a présenté une récurrence 11 mois après la première séance. Une nouvelle séance d'électrochimiothérapie a été réalisée et une réponse complète a été obtenue. Concernant la tolérance au traitement, tous les chats ont présenté de l'érythème et des croûtes sur le site de prise en charge, sans signe de douleur associée. Un seul chat a présenté une toxicité générale, avec une anorexie de grade 3 selon VCOG-AE. Le traitement est donc bien toléré par les animaux.



*Figure 17 : Chat atteint de carcinome épidermoïde sur le planum nasal en consultation (à gauche) et à l'anesthésie avant l'électrochimiothérapie (à droite), (Source : Service de cancérologie, VetAgro Sup)*



Figure 18 : Injection intratumorale et intraveineuse de carboplatine sous anesthésie générale,  
(Source : Service de cancérologie, VetAgro Sup)



Figure 19 : Electroporation quelques minutes après les injections de carboplatine à l'aide d'un  
appareil d'électrochimiothérapie, (Source : Service de cancérologie, VetAgro Sup)



Figure 20 : Photographie à 15 jours suite à la séance d'électrochimiothérapie, (Source :  
Service de cancérologie, VetAgro Sup)



Figure 21 : Réponse complète à 6 semaines post séance d'électrochimiothérapie, (Source : Service de cancérologie, VetAgro Sup)

#### 4. Discussion

##### *a) Efficacité du traitement : comparaisons aux autres thérapies décrites*

L'étude préliminaire montre un taux de réponse complète élevé de 86% (6/7) même s'il faut prendre en compte le faible échantillon de l'étude. La réponse complète est par ailleurs obtenue après une seule séance d'électrochimiothérapie dans 77% des cas (7/9). La réponse partielle est obtenue dans seulement 11% des cas (1/9) et un seul cas de progression a été observé. La progression de la tumeur rapportée chez un chat en stade T4 encourage à réfléchir à certains facteurs pronostiques et confortent les résultats des études précédentes sur le stade clinique (Spugnini et al. 2015; Simčič et al. 2021; Tozon et al. 2016).

Le taux de réponse complète de 86% de notre étude est équivalent ou supérieur aux résultats des études étudiant la bléomycine en électrochimiothérapie. Les études de Tozon et Spugnini rapportent des résultats similaires avec une réponse complète dans respectivement 87,5% et 81% des cas. (Tozon et al. 2016; Spugnini et al. 2015) Les résultats de notre étude sont supérieurs à ceux décrits par Simcic avec seulement 65,6% de réponse complète. (Simčič



et al. 2021) Cependant, la comparaison est à nuancer puisque notre étude porte sur 7 chats contre 61 pour l'étude de Simčić.

Les résultats obtenus sont également à mettre en perspective avec les différentes études utilisant la radiothérapie. Certaines études rapportent des valeurs de survie sans récurrence d'environ un an et des médianes de survie allant jusqu'à 916 jours. Ces valeurs ne peuvent pas pour l'instant être comparées à notre étude puisque le recul nécessaire n'est pas encore suffisant. En effet, les animaux ont été traités pour la plupart au cours de l'année 2022, ce qui ne permet pas d'obtenir des médianes de survie et des survies sans récurrences parfaitement interprétables. Ces différentes données sont à recueillir et à analyser dans quelques années.

#### *b) Tolérance au traitement*

L'étude préliminaire montre une bonne tolérance de la méthode employée. Dans notre étude, seul un cas de toxicité générale, avec une anorexie de grade 3 selon VCOG-AE, a été relevé. Cette étude préliminaire conforte ainsi la sécurité de ce traitement avec aucune toxicité majeure observée. Dans les autres études d'électrochimiothérapie utilisant la bléomycine, les traitements sont très bien tolérés également. (Simčić et al. 2021; Spugnini et al. 2015)

Dans le cadre de l'injection intratumorale seule de carboplatine (Théon, VanVechten, Madewell 1996), les animaux n'ont pas présenté de toxicité majeure. L'anesthésie nécessaire à l'électrochimiothérapie permet cependant de faciliter l'injection sur un animal endormi mais représente également un risque pour l'animal.

La tolérance au traitement pourrait être évaluée de manière plus précise par une grille d'évaluation à transmettre au propriétaire pour évaluer la fréquence des effets secondaires locaux (douleur, saignement, léchage).

### *c) Limites de l'administration intratumorale*

Dans cette étude, le carboplatine a été administré par voie intratumorale et intraveineuse sur la base de l'efficacité connue du carboplatine par voie intratumorale l'une avec l'autre. Les deux voies d'administration ne sont pas comparées. L'administration intratumorale est parfois difficile, notamment sur des tumeurs ulcératives, ce qui peut fausser la dose totale injectée à l'animal. De plus, elle augmente également les risques d'exposition du vétérinaire aux agents de chimiothérapie. Une étude comparant les voies d'administration IV et IT est à envisager afin de valider l'efficacité de l'administration intraveineuse stricte et protéger le vétérinaire.

### *d) Perspectives d'améliorations de l'étude*

Concernant l'évaluation de la réponse au traitement, un protocole plus standardisé pourrait être mis en place. Une analyse des clichés de l'animal semaine après semaine avec mesure de la tumeur permettrait d'avoir des résultats plus précis avec une évaluation systématique de la réponse au traitement. L'évolution macroscopique suffit à déterminer l'évolution de la maladie mais une analyse standardisée des clichés photographiques permettrait d'évaluer quantitativement la réponse au traitement.

## **Bilan**

Le but de cette étude préliminaire était de s'assurer de la tolérance et de l'efficacité de l'électrochimiothérapie avec du carboplatine pour la prise en charge des carcinomes épidermoïdes du chat. Sept chats ont été inclus dans l'étude. Une réponse complète a été obtenue dans 86% des cas, ce qui est équivalent ou supérieur aux autres études en électrochimiothérapie. Le traitement a été parfaitement bien toléré avec un seul cas d'anorexie de grade 3 (critère VCOG-AE). Bien que l'effectif de l'étude soit restreint, les résultats obtenus sont encourageants. Une étude comparant les voies d'administrations IV et IT est à envisager afin de limiter l'administration IT, moins précise et plus dangereuse pour le vétérinaire.

## **Bilan sur l'étude prospective prospective de l'utilisation du carboplatine par voie intraveineuse et intra tumorale en électrochimiothérapie**

L'électrochimiothérapie consiste à administrer un agent de chimiothérapie suivi d'impulsions électriques localement au niveau de la tumeur. L'intérêt est d'augmenter la diffusion de l'agent au sein de la cellule afin d'augmenter sa concentration in vivo.

L'objectif de cette méthode est d'augmenter les doses in vivo, notamment pour des molécules hydrophiles qui ne passent pas la membrane plasmique. L'activité locale de la bléomycine est multipliée par 700 dans la cellule et par 13 pour le cisplatine. En médecine humaine, l'électrochimiothérapie est utilisée majoritairement pour des tumeurs cutanées et pour certaines tumeurs profondes inopérables.

L'électrochimiothérapie s'utilise en médecine vétérinaire selon un protocole précis sous anesthésie générale. Différentes électrodes peuvent être utilisés selon le type de tumeur visé. Les différentes études concernant pour l'utilisation de l'électrochimiothérapie dans le cadre du traitement du carcinome épidermoïde montrent des résultats intéressants. La chirurgie est le traitement de choix mais elle peut être refusée par les propriétaires du fait de son caractère délabrant. Le coût et l'accessibilité de la radiothérapie limitent également son utilisation. Cependant, toutes ces études utilisent la bléomycine, molécule qui n'est pour l'instant pas disponible en France.

Le but de cette étude préliminaire était de s'assurer de la tolérance et de l'efficacité de l'électrochimiothérapie avec du carboplatine pour la prise en charge des carcinomes épidermoïdes du chat. Dans cette étude préliminaire, sept chats ont été inclus au sein du service de cancérologie du CHUVAC de VetAgro Sup. Une réponse complète a été obtenue dans 86% des cas, ce qui est équivalent ou supérieur aux autres études en électrochimiothérapie. Le traitement a été parfaitement bien toléré avec peu d'effets secondaires. Bien que l'effectif de l'étude soit restreint, les résultats obtenus sont encourageants. Une étude comparant les voies d'administrations IV et IT est à envisager afin de limiter l'administration IT, moins précise et plus dangereuse pour le vétérinaire.



## Conclusion

Le carcinome épidermoïde cutané est une tumeur très fréquente chez le chat. Les localisations principales de cette tumeur sont les pavillons auriculaires et le *planum* nasal. On observe une prédisposition pour les chats blancs, notamment au niveau des zones dépourvues de poils. Les rayonnements ultraviolets sont le seul facteur prédisposant de cette maladie démontré à ce jour. Les cyclooxygénases de type 2 sont surexprimées par les cellules tumorales mais leur rôle dans la carcinogénèse n'est pas élucidé. Cette tumeur est d'évolution lente et apparaît majoritairement chez l'animal âgé. Les premières lésions visibles sont des lésions de kératose solaire évoluant ensuite vers des formes ulcérées et plus profondes. Ce cancer est invasif localement et son pouvoir métastatique reste faible. Le diagnostic de référence est l'examen histologique de la tumeur. Le pronostic s'établit en fonction de la localisation, du stade clinique et du grade histologique de la tumeur. Les possibilités thérapeutiques sont nombreuses avec la chirurgie, la radiothérapie externe, la brachythérapie, la thérapie photodynamique, la cryochirurgie, la chimiothérapie et l'utilisation de topique immunomodulateur. Cependant, l'exérèse chirurgicale n'est pas toujours possible selon la taille et la localisation de la tumeur et les centres de radiothérapie vétérinaire peu nombreux et donc peu accessibles. C'est pourquoi des thérapies locales ont été développées, dont l'électrochimiothérapie.

L'électrochimiothérapie est une thérapie qui vise à améliorer la diffusion d'agents de chimiothérapie à l'aide de l'électroporation. Cette technique s'utilise chez l'homme essentiellement pour la prise en charge des tumeurs cutanées et des tumeurs profondes inopérables. Elle est utilisée, en médecine vétérinaire, pour le traitement des carcinomes épidermoïdes cutanés du chat avec de la bléomycine, non accessible aux vétérinaires en France, avec des résultats prometteurs.

Le carboplatine, agent alkylant, est un agent cytotoxique dérivé du carboplatine. Il est bien toléré chez le chat, à l'inverse du cisplatine qui est fortement contre-indiqué. Il s'utilise majoritairement dans le cadre du traitement de tumeurs épithéliales et glandulaires. Sa toxicité est essentiellement rénale chez le chat, ce qui implique un calcul de la dose dépendant du patient. Son utilisation doit être bien encadrée et un certain nombre de conditions liées à la réglementation vétérinaire doivent être suivies pour son utilisation.

Le but de ce travail était de vérifier la bonne tolérance et l'efficacité de l'administration, par voie intraveineuse et intratumorale, de carboplatine par électrochimiothérapie pour le traitement des carcinomes épidermoïdes cutanés félines. Sur les 7 cas, 6 ont présenté une réponse complète et un seul a présenté une progression de la tumeur. Le stade clinique apparaît de nouveau comme un facteur pronostique. La tolérance du traitement était bonne avec des effets locaux modérés, constitués par de l'érythème et des croûtes sur le site de traitement. Une étude ultérieure s'intéressera à la voie intraveineuse seule permettant ainsi de limiter l'exposition du vétérinaire et de s'affranchir des difficultés et des risques associés à l'injection intratumorale de cytotoxique.

## Bibliographie

ANDRADE, A. L., FERNANDES, M., SAKAMOTO, S. S. et LUVIZOTTO, M., 2015. Beta therapy with <sup>90</sup>strontium as single modality therapy for canine squamous cell carcinoma in third eyelid. . 2015. DOI 10.1590/0103-8478CR20140918.

ANNEROTH, G., BATSAKIS, J. et LUNA, M., 1987. Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. *Scandinavian Journal of Dental Research*. juin 1987. Vol. 95, n° 3, pp. 229-249. DOI 10.1111/j.1600-0722.1987.tb01836.x.

BAER, K. E. et HELTON, K., 1993. Multicentric squamous cell carcinoma in situ resembling Bowen's disease in cats. *Veterinary Pathology*. 1993. Vol. 30, n° 6, pp. 535-543.

BAILEY, D., RASSNICK, K., DYKES, N. et PENDYALA, L., 2009. Phase I evaluation of carboplatin by use of a dosing strategy based on a targeted area under the platinum concentration-versus-time curve and individual glomerular filtration rate in cats with tumors. *American Journal of Veterinary Research*. 2009. Vol. 70, n° 6, pp. 770-776. DOI 10.2460/ajvr.70.6.770.

BAILEY, D., RASSNICK, K., PREY, J. et DYKES, N., 2009. Evaluation of serum iohexol clearance for use in predicting carboplatin clearance in cats. *American Journal of Veterinary Research*. 2009. Vol. 70, n° 9, pp. 1135-1140. DOI 10.2460/ajvr.70.9.1135.

BARDAGÍ, M., FONDEVILA, D. et FERRER, L., 2012. Immunohistochemical detection of COX-2 in feline and canine actinic keratoses and cutaneous squamous cell carcinoma. *Journal of Comparative Pathology*. janvier 2012. Vol. 146, n° 1, pp. 11-17. DOI 10.1016/j.jcpa.2011.03.012.

BARONE, R., 2011. Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 5. Angiologie. 2ème édition. [en ligne]. 2011. [Consulté le 22 juillet 2022]. Disponible à l'adresse : <http://alex.vetagro-sup.fr/Record.htm?idlist=13&record=19411647124912398299>

BEAM, S. L., RASSNICK, K. M., MOORE, A. S. et MCDONOUGH, S. P., 2003. An Immunohistochemical Study of Cyclooxygenase-2 Expression in Various Feline Neoplasms. *Veterinary Pathology*. 2003. Vol. 40, n° 5, pp. 496-500.

BERLATO, Davide, MURPHY, Sue, LABERKE, Silja et VERGANTI, Sara, 2019. Response, disease-free interval and overall survival of cats with nasal planum squamous cell carcinoma treated with a fractionated vs a single-dose protocol of strontium plesiotherapy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. avril 2019. Vol. 21, n° 4, pp. 306-313. DOI 10.1177/1098612X18773913.

BEXFIELD, N. H., STELL, A. J., GEAR, R. N. et DOBSON, J. M., 2008. Photodynamic therapy of superficial nasal planum squamous cell carcinomas in cats: 55 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. décembre 2008. Vol. 22, n° 6, pp. 1385-1389. DOI 10.1111/j.1939-1676.2008.0186.x.

BILGIC, Ozgur, DUDA, Lili, SÁNCHEZ, Melissa D. et LEWIS, John R., 2015. Feline Oral Squamous Cell Carcinoma: Clinical Manifestations and Literature Review. *Journal of Veterinary Dentistry*. 2015. Vol. 32, n° 1, pp. 30-40.

BUCHHOLZ, Julia, WERGIN, Melanie, WALT, Heinrich, GRÄFE, Susanna, BLEY, Carla Rohrer et KASER-HOTZ, Barbara, 2007. Photodynamic therapy of feline cutaneous squamous cell carcinoma using a newly developed liposomal photosensitizer: preliminary results concerning drug safety and efficacy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. août 2007. Vol. 21, n° 4, pp. 770-775. DOI 10.1892/0891-6640(2007)21[770:ptofcs]2.0.co;2.

BURGER, H, ZOUMARO-DJAYOON, A., BOERSMA, A., HELLEMAN, J., BERNS, E., MATHIJSSEN, R., LOOS, W. et WIEMER, E., 2010. Differential transport of platinum compounds by the human organic cation transporter hOCT2 (hSLC22A2): Interaction of platinum compounds with hSLC22A2. *British Journal of Pharmacology*. 2010. Vol. 159, n° 4, pp. 898-908.

CEREZO, L., OTERO, J., ARAGÓN, G., POLO, E., DE LA TORRE, A., VALCÁRCEL, F. et MAGALLÓN, R., 1990. Conjunctival intraepithelial and invasive squamous cell carcinomas treated with strontium-90. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. mars 1990. Vol. 17, n° 3, pp. 191-197. DOI 10.1016/0167-8140(90)90203-9.

CHATELUT, E., 2011. Pharmacologie des dérivés du platine : différences entre les trois composés et les facteurs de variabilité entre patients. *Bulletin du Cancer*. 2011. Vol. 98, n° 11, pp. 1253-1261.

DALEY-YATES, P. T. et MCBRIEN, D. C., 1982. The mechanism of renal clearance of cisplatin (cis-dichlorodiammine platinum ii) and its modification by furosemide and probenecid. *Biochemical Pharmacology*. 1982. Vol. 31, n° 13, pp. 2243-2246.

DIBERNARDI, Lisa, DORÉ, Monique, DAVIS, John A., OWENS, Jane G., MOHAMMED, Sulma I., GUPTILL, Carolyn F. et KNAPP, Deborah W., 2007. Study of feline oral squamous cell carcinoma: Potential target for cyclooxygenase inhibitor treatment. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2007. Vol. 76, n° 4, pp. 245-250.

DORN, C. R., TAYLOR, D. O. et SCHNEIDER, R., 1971. Sunlight exposure and risk of developing cutaneous and oral squamous cell carcinomas in white cats. *Journal of the National Cancer Institute*. 1971. Vol. 46, n° 5, pp. 1073-1078.

DOS ANJOS, D., SIERRA, O., SPUGNINI, E., DE NARDI, A. et FONSECA-ALVES, C., 2020. Comparison of two different doses of bleomycin in electrochemotherapy protocols for feline cutaneous squamous cell carcinoma nonsegregated from ultraviolet light exposure. *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10, n° 1, pp. 18362.

DUFFULL, B. et ROBINSON, A., 1997. Clinical Pharmacokinetics and Dose Optimisation of Carboplatin: *Clinical Pharmacokinetics*. 1997. Vol. 33, n° 3, pp. 161-183.

FIDEL, J. L., EGGER, E., BLATTMANN, H., OBERHÄNSLI, F. et KASER-HOTZ, B., 2001. Proton irradiation of feline nasal planum squamous cell carcinomas using an accelerated protocol. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary*



*Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. décembre 2001. Vol. 42, n° 6, pp. 569-575. DOI 10.1111/j.1740-8261.2001.tb00988.x.

FLICKINGER, Irene, GASYMOVA, Eva, DIETIKER-MORETTI, Simona, TICHY, Alexander et ROHRER BLEY, Carla, 2018. Evaluation of long-term outcome and prognostic factors of feline squamous cell carcinomas treated with photodynamic therapy using liposomal phosphorylated meta-tetra(hydroxylphenyl)chlorine. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. décembre 2018. Vol. 20, n° 12, pp. 1100-1104. DOI 10.1177/1098612X17752196.

FLOCH, F., BOISSY, L., LANORE, D., SAYAG, D. et SERRES, D., 2020. Evaluation of intracavitary carboplatin chemotherapy for treatment of pleural carcinomatosis in cats: a retrospective study of eight cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2020. pp. 7.

FUERTES, A., ALONSO, C. et PÉREZ, J., 2003. Biochemical Modulation of Cisplatin Mechanisms of Action: Enhancement of Antitumor Activity and Circumvention of Drug Resistance. *Chemical Reviews*. 2003. Vol. 103, n° 3, pp. 645-662.

GASYMOVA, Evgeniya, MEIER, Valeria, GUSCETTI, Franco, CANCEDDA, Simona, ROOS, Malgorzata et ROHRER BLEY, Carla, 2017. Retrospective clinical study on outcome in cats with nasal planum squamous cell carcinoma treated with an accelerated radiation protocol. *BMC Veterinary Research*. décembre 2017. Vol. 13, n° 1, pp. 86. DOI 10.1186/s12917-017-1018-3.

GILL, V. L., BERGMAN, P. J., BAER, K. E., CRAFT, D. et LEUNG, C., 2008. Use of imiquimod 5% cream (Aldara) in cats with multicentric squamous cell carcinoma in situ: 12 cases (2002-2005). *Veterinary and Comparative Oncology*. 2008. Vol. 6, n° 1, pp. 55-64.

GOODFELLOW, Mark, HAYES, Alison, MURPHY, Sue et BREARLEY, Malcolm, 2006. A retrospective study of (90)Strontium plesiotherapy for feline squamous cell carcinoma of the nasal planum. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. juin 2006. Vol. 8, n° 3, pp. 169-176. DOI 10.1016/j.jfms.2005.12.003.

HAMMOND, Genevieve M., GORDON, Ira K., THEON, Alain P. et KENT, Michael S., 2007. Evaluation of strontium Sr 90 for the treatment of superficial squamous cell carcinoma of the nasal planum in cats: 49 cases (1990-2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 septembre 2007. Vol. 231, n° 5, pp. 736-741. DOI 10.2460/javma.231.5.736.

HARDMAN, C. et STANLEY, R., 2001. Radioactive gold-198 seeds for the treatment of squamous cell carcinoma in the eyelid of a cat. *Australian Veterinary Journal*. septembre 2001. Vol. 79, n° 9, pp. 604-608. DOI 10.1111/j.1751-0813.2001.tb10776.x.

HARTMANN, Jt et LIPP, Hp, 2003. Toxicity of platinum compounds. *Expert opinion on pharmacotherapy*. juin 2003. Vol. 4, n° 6. DOI 10.1517/14656566.4.6.889.

HEINRICH, N., EISENSCHENK, M., HARVEY, R. et NUTTALL, T., 2019. *Skin diseases of the dog and cat*. Boca Raton, Etats-Unis d'Amérique : CRC Press,. ISBN 978-1-4822-2596-9.

HO, Nicola T., SMITH, Ken C. et DOBROMYLSKYJ, Melanie J., 2018. Retrospective study of more than 9000 feline cutaneous tumours in the UK: 2006-2013. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. février 2018. Vol. 20, n° 2, pp. 128-134. DOI 10.1177/1098612X17699477.

HUTSON, C. A., RIDEOUT, B. A. et PEDERSEN, N. C., 1991. Neoplasia associated with feline immunodeficiency virus infection in cats of southern California. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1991. Vol. 199, n° 10, pp. 1357-1362.

KLAUSNER, J. S., BELL, F. W., HAYDEN, D. W., HEGSTAD, R. L. et JOHNSTON, S. D., 1990. Hypercalcemia in two cats with squamous cell carcinomas. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1990. Vol. 196, n° 1, pp. 103-105.

LANA, S. E., OGILVIE, G. K., WITHROW, S. J., STRAW, R. C. et ROGERS, K. S., 1997. Feline cutaneous squamous cell carcinoma of the nasal planum and the pinnae: 61 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*. août 1997. Vol. 33, n° 4, pp. 329-332. DOI 10.5326/15473317-33-4-329.

LEBLANC, A., ATHERTON, M., BENTLEY, R., BOUDREAU, C., BURTON, J., CURRAN, Kaitlin M., DOW, Steven, GIUFFRIDA, Michelle A., KELLIHAN, Heidi B., MASON, Nicola J., OBLAK, Michelle, SELMIC, Laura E., SELTING, Kimberly A., SINGH, Ameet, TJOSTHEIM, Sonja, VAIL, David M., WEISHAAR, Kristen M., BERGER, Erika P., ROSSMEISL, John H. et MAZCKO, Christina, 2021. Veterinary Cooperative Oncology Group-Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE v2) following investigational therapy in dogs and cats. *Veterinary and Comparative Oncology*. 2021. Vol. 19, n° 2, pp. 311-352. DOI 10.1111/vco.12677.

LOWE, R., GAVAZZA, A., IMPELLIZERI, J. A., SODEN, D. M. et LUBAS, G., 2017. The treatment of canine mast cell tumours with electrochemotherapy with or without surgical excision. *Veterinary and Comparative Oncology*. septembre 2017. Vol. 15, n° 3, pp. 775-784. DOI 10.1111/vco.12217.

MADDISON, J., PAGE, S. et CHURCH, D. (éd.), 2008. *Small Animal Clinical Pharmacology*. 2nd edition. Edinburgh ; New York : Saunders Ltd. ISBN 978-0-7020-2858-8.

MAGDEN, E., Q., Sandra L. et V., Sue, 2011. FIV associated neoplasms—A mini-review. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. octobre 2011. Vol. 143, n° 3-4, pp. 227-234. DOI 10.1016/j.vetimm.2011.06.016.

MANUALI, Elisabetta, FORTE, Claudio, VICHI, Gaia, GENOVESE, Domenica Anna, MANCINI, Danilo, DE LEO, Alessia Arcangela Pia, CAVICCHIOLI, Laura, PIERUCCI, Paolo et ZAPPULLI, Valentina, 2020. Tumours in European Shorthair cats: a retrospective study of 680 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. décembre 2020. Vol. 22, n° 12, pp. 1095-1102. DOI 10.1177/1098612X20905035.

MELZER, Katja, GUSCETTI, Franco, ROHRER BLEY, Carla, SUMOVA, Andrea, ROOS, Malgorzata et KASER-HOTZ, Barbara, 2006. Ki67 reactivity in nasal and periorbital squamous cell carcinomas in cats treated with electron beam radiation therapy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. juin 2006. Vol. 20, n° 3, pp. 676-681. DOI 10.1892/0891-6640(2006)20[676:krinap]2.0.co;2.

MIKLAVČIČ, Damijan, MALI, Barbara, KOS, Bor, HELLER, Richard et SERŠA, Gregor, 2014. Electrochemotherapy: from the drawing board into medical practice. *Biomedical Engineering Online*. 12 mars 2014. Vol. 13, n° 1, pp. 29. DOI 10.1186/1475-925X-13-29.

- MILLANTA, F., ANDREANI, G., ROCCHIGIANI, G., LORENZI, D. et POLI, A., 2016. Correlation Between Cyclo-oxygenase-2 and Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Canine and Feline Squamous Cell Carcinomas. *Journal of Comparative Pathology*. mai 2016. Vol. 154, n° 4, pp. 297-303. DOI 10.1016/j.jcpa.2016.02.005.
- MILLER, M. A., NELSON, S. L., TURK, J. R., PACE, L. W., BROWN, T. P., SHAW, D. P., FISCHER, J. R. et GOSSER, H. S., 1991. Cutaneous neoplasia in 340 cats. *Veterinary Pathology*. 1991. Vol. 28, n° 5, pp. 389-395. DOI 10.1177/030098589102800506.
- MOORE, A., KIRK, C. et C., A., 1991. Intracavitary Cisplatin Chemotherapy Experience with Six Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. juillet 1991. Vol. 5, n° 4, pp. 227-231. DOI 10.1111/j.1939-1676.1991.tb00953.x.
- MOORE, Antony, 2009. Treatment choices for oral cancer in cats. What is possible? What is reasonable? *Journal of Feline Medicine and Surgery*. janvier 2009. Vol. 11, n° 1, pp. 23-31. DOI 10.1016/j.jfms.2008.11.010.
- MOTAPARTHI, K., KAPIL, J. et VELAZQUEZ, E., 2017. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Review of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Guidelines, Prognostic Factors, and Histopathologic Variants. *Advances in Anatomic Pathology*. 2017. Vol. 24, n° 4, pp. 171-194.
- MUKARATIRWA, S., VAN DER LINDE-SIPMAN, J. S. et GRUYS, E., 2001. Feline nasal and paranasal sinus tumours: clinicopathological study, histomorphological description and diagnostic immunohistochemistry of 123 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2001. Vol. 3, n° 4, pp. 235-245. DOI 10.1053/jfms.2001.0141.
- MUNDAY, J., KIUPEL, M., FRENCH, A. et HOWE, L., 2008. Amplification of papillomaviral DNA sequences from a high proportion of feline cutaneous *in situ* and invasive squamous cell carcinomas using a nested polymerase chain reaction. *Veterinary Dermatology*. octobre 2008. Vol. 19, n° 5, pp. 259-263. DOI 10.1111/j.1365-3164.2008.00685.x.
- MURPHY, Suzanne, 2013. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in the Cat: Current understanding and treatment approaches. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2013. Vol. 15, n° 5, pp. 401-407. DOI 10.1177/1098612X13483238.
- O'NEILL, S., NEWKIRK, K., ANIS, E., BRAHMBHATT, R., FRANK, L. et KANIA, S., 2011. Detection of human papillomavirus DNA in feline premalignant and invasive squamous cell carcinoma. *Veterinary Dermatology*. 2011. Vol. 22, n° 1, pp. 68-74.
- PRADO, L., ROSSETTO, V., CARVALHO, L., FERREIRA, A., MATSUBARA, L., RODRIGUES, J.C.Z. et BRANDÃO, Cláudia, 2017. Evaluation of the cryosurgery for treatment of squamous cell carcinoma in cats. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 2017. Vol. 69, pp. 877-882. DOI 10.1590/1678-4162-9060.
- PROBST, Ute, FUHRMANN, Irene, BEYER, Lukas et WIGGERMANN, Philipp, 2018. Electrochemotherapy as a New Modality in Interventional Oncology: A Review. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 1 janvier 2018. Vol. 17, pp. 1533033818785329. DOI 10.1177/1533033818785329.

RUSSAK, Onne-Marju, VERGANTI, Sara et BERLATO, Davide, 2022. Strontium 90 plesiotherapy for the treatment of eyelid squamous cell carcinoma in eight cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. juin 2022. Vol. 24, n° 6, pp. 524-529. DOI 10.1177/1098612X211038141.

SCHWARTZ, Lawrence H., LITIÈRE, Saskia, DE VRIES, Elisabeth, FORD, Robert, GWYTHYR, Stephen, MANDREKAR, Sumithra, SHANKAR, Lalitha, BOGAERTS, Jan, CHEN, Alice, DANCEY, Janet, HAYES, Wendy, HODI, F. Stephen, HOEKSTRA, Otto S., HUANG, Erich P., LIN, Nancy, LIU, Yan, THERASSE, Patrick, WOLCHOK, Jedd D. et SEYMOUR, Lesley, 2016. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. juillet 2016. Vol. 62, pp. 132-137. DOI 10.1016/j.ejca.2016.03.081.

SIMČIČ, P., PIERINI, A., LUBAS, George, LOWE, Ron, GRANZIERA, Valentina, TORNAGO, Raimondo, VALENTINI, Fabio, ALTERIO, Giulia, COCHI, Matteo, RANGEL, Marcelo Monte Mor, DE OLIVEIRA, Krishna Duro, OSTRAND FREYTAG, Jennifer, QUADROS, Priscila Gil, SPONZA, Enrico, GATTINO, Francesca, IMPELLIZERI, Joseph A. et TORRIGIANI, Filippo, 2021. A Retrospective Multicentric Study of Electrochemotherapy in the Treatment of Feline Nasal Planum Squamous Cell Carcinoma. *Veterinary Sciences*. 2021. Vol. 8, n° 3, pp. 53. DOI 10.3390/vetsci8030053.

SOHN, Kyung-Cheol, LI, Zheng Jun, CHOI, Dae-Kyoung, ZHANG, Tiejun, LIM, Jae Woo, CHANG, In-Kyu, HUR, Gang Min, IM, Myung, LEE, Young, SEO, Young-Joon, LEE, Jeung-Hoon et KIM, Chang Deok, 2014. Imiquimod induces apoptosis of squamous cell carcinoma (SCC) cells via regulation of A20. *PLoS One*. 2014. Vol. 9, n° 4, pp. e95337. DOI 10.1371/journal.pone.0095337.

SPARKES, A., BVM, Suzanne Murphy, BVM, Fraser McConnell, BVM, Ken Smith, BVETMED, Anthony S Blunden et DVM, Kostas Papisoulitis, 2005. Palliative intracavitary carboplatin therapy in a cat with suspected pleural mesothelioma. *Journal of Feline M.* 2005. Vol. 7, pp. 4.

SPUGNINI, E. P., PIZZUTO, M., FILIPPONI, M., ROMANI, L., VINCENZI, B., MENICAGLI, F., LANZA, A., DE GIROLAMO, R., LOMONACO, R., FANCIULLI, M., SPRIANO, G. et BALDI, A., 2015. Electroporation Enhances Bleomycin Efficacy in Cats with Periocular Carcinoma and Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. octobre 2015. Vol. 29, n° 5, pp. 1368-1375. DOI 10.1111/jvim.13586.

SPUGNINI, Enrico P., VINCENZI, Bruno, CITRO, Gennaro, TONINI, Giuseppe, DOTSINSKY, Ivan, MUDROV, Nikolay et BALDI, Alfonso, 2009. Electrochemotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma in cats: a preliminary report. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. janvier 2009. Vol. 179, n° 1, pp. 117-120. DOI 10.1016/j.tvjl.2007.08.011.

SPUGNINI, Enrico Pierluigi et BALDI, Alfonso, 2019. Electrochemotherapy in Veterinary Oncology: State-of-the-Art and Perspectives. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. septembre 2019. Vol. 49, n° 5, pp. 967-979. DOI 10.1016/j.cvsm.2019.04.006.

STEBBINS, K. E., MORSE, C. C. et GOLDSCHMIDT, M. H., 1989. Feline oral neoplasia: a ten-year survey. *Veterinary Pathology*. 1989. Vol. 26, n° 2, pp. 121-128. DOI 10.1177/030098588902600204.

- STELL, A. J., DOBSON, J. M. et LANGMACK, K., 2001. Photodynamic therapy of feline superficial squamous cell carcinoma using topical 5-aminolaevulinic acid. *The Journal of Small Animal Practice*. avril 2001. Vol. 42, n° 4, pp. 164-169. DOI 10.1111/j.1748-5827.2001.tb01796.x.
- TEIFKE, J. P. et LÖHR, C. V., 1996. Immunohistochemical detection of P53 overexpression in paraffin wax-embedded squamous cell carcinomas of cattle, horses, cats and dogs. *Journal of Comparative Pathology*. 1996. Vol. 114, n° 2, pp. 205-210.
- THÉON, A. P., MADEWELL, B. R., SHEARN, V. I. et MOULTON, J. E., 1995. Prognostic factors associated with radiotherapy of squamous cell carcinoma of the nasal plane in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 avril 1995. Vol. 206, n° 7, pp. 991-996.
- THÉON, A., VANVECHTEN, M. et MADEWELL, B., 1996. Intratumoral administration of carboplatin for treatment of squamous cell carcinomas of the nasal plane in cats. *American Journal of Veterinary Research*. février 1996. Vol. 57, n° 2, pp. 205-210.
- TOZON, Natasa, LAMPREHT TRATAR, Ursa, ZNIDAR, Katarina, SERSA, Gregor, TEISSIE, Justin et CEMAZAR, Maja, 2016. Operating Procedures of the Electrochemotherapy for Treatment of Tumor in Dogs and Cats. *Journal of Visualized Experiments : JoVE*. 24 octobre 2016. N° 116, pp. 54760. DOI 10.3791/54760.
- TOZON, Natasa, PAVLIN, Darja, SERSA, Gregor, DOLINSEK, Tanja et CEMAZAR, Maja, 2014. Electrochemotherapy with intravenous bleomycin injection: an observational study in superficial squamous cell carcinoma in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. avril 2014. Vol. 16, n° 4, pp. 291-299. DOI 10.1177/1098612X13507071.
- VERSTRAETE, F., LOMMER, M. et BEZUIDENHOUT, A. (éd.), 2012. *Oral and maxillofacial surgery in dogs and cats*. Edinburgh, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord. ISBN 978-0-7020-4618-6.
- VOS, J. H. et VAN DER GAAG, I., 1987. Canine and feline oral-pharyngeal tumours. *Zentralblatt Fur Veterinarmedizin. Reihe A*. 1987. Vol. 34, n° 6, pp. 420-427.
- WITHROW, S., VAIL, D. et PAGE, R., 2013. *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. St. Louis, Mo., Etats-Unis d'Amérique : Saunders Elsevier. ISBN 978-1-4377-2362-5.
- YOKOO, S., YONEZAWA, A., MASUDA, S., FUKATSU, A., KATSURA, T. et INUI, K., 2007. Differential contribution of organic cation transporters, OCT2 and MATE1, in platinum agent-induced nephrotoxicity. *Biochemical Pharmacology*. août 2007. Vol. 74, n° 3, pp. 477-487. DOI 10.1016/j.bcp.2007.03.004.
- ZUR HAUSEN, H., 1996. Papillomavirus infections--a major cause of human cancers. *Biochimica Et Biophysica Acta*. 1996. Vol. 1288, n° 2, pp. F55-78. DOI 10.1016/0304-419x(96)00020-0.



## Annexe

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des tumeurs chez le chat  
(Withrow, Vail, Page 2013)

<b>TABLE 19.2 Most Common Skin Tumors in Cats<sup>a</sup></b>		
<b>SKIN TUMOR INCIDENCE IN CATS N = 1,225 SKIN TUMORS</b>		
<b>Tumor</b>	<b>Overall (No.)</b>	<b>Overall (%)</b>
Basal cell tumor	282	23.02
Mast cell tumor	202	16.49
Squamous cell carcinoma	127	10.37
Fibrosarcoma	219	17.88
Apocrine adenoma	41	3.35
Lipoma	40	3.27
Hemangiosarcoma	35	2.86
Sebaceous adenoma	34	2.78
Fibroma	33	2.69
Hemangioma	21	1.71
Melanoma	21	1.71
Malignant fibrous histiocytoma	9	0.73
Miscellaneous	124	10.12
<b>Total</b>	<b>1225</b>	<b>100</b>

<sup>a</sup>Relative incidence of the most common skin tumors in cats collated from four studies.<sup>2,6,7,15</sup>



## Annexe 2 : Drainage lymphatique chez le chat (BARONE 2011)

Nœuds lymphatiques	Drainage afférent	Drainage efférent
<b>Principaux nœuds lymphatiques de la tête et du cou</b>		
Parotidien	Moitié caudale dos/paroi latérale du nez, région frontale / palpébrale/pariétale/massétérique, articulation temporomandibulaire, oreille, glande parotide	NL rétropharyngien Médial
Mandibulaire	Organes superficiels/profonds de la tête sauf région temporale et occipitale, corps et racine de la langue, pharynx, larynx, oreille	NL rétropharyngien Médial
Rétropharyngien Latéral	Base de l'oreille, glande mandibulaire et parotide, muscles droit et oblique de la tête, partie crâniale des grands muscles du cou	NL rétropharyngien Médial
Rétropharyngien Médial	Os palais/base du crâne/mandibule/atlas/axis, méninges crâniennes, palais, partie caudale bouche/nez, muscles masticateurs, articulation temporo-mandibulaire, oreille, glandes mandibulaire et parotide, langue, pharynx, larynx, partie crâniale trachée/oesophage, muscles du cou	Racine du tronc trachéal
Cervical superficiel dorsal	Partie caudale superficielle tête, oreille, cou, membres thoraciques, tiers crânio-dorsal thorax, muscles épaules et adjacents, plans profonds avant-bras/main	Tronc trachéal, conduit thoracique, veine jugulaire externe, angle jugulo-subclavier
Cervical profond caudal	Muscles cervicaux ventraux et dorsaux, dernières vertèbres cervicales, thyroïde, trachée, oesophage	Tronc trachéal, conduit thoracique, conduit lymphatique droit
<b>Principaux nœuds lymphatiques superficiels des membres et du tronc</b>		
Axillaire	Plans superficielles épaule/bras/thorax/partie crâniale de l'abdomen, trois premières mamelles, membre thoracique, muscles du thorax au membre thoracique	Tronc trachéal, angle jugulo-subclavier, conduit thoracique, conduit lymphatique droit
Axillaire accessoire	Peau/muscles/mamelles voisins	NL axillaire
Inguinal superficiel	Plans superficiels partie ventro-caudale paroi abdominale/région inguinale /périnée/queue/quasi-totalité membre pelvien, moitié caudale des mamelles	NL iliaque médial
Poplité	Pied, jambe, genou, muscles caudaux et partie distale muscles crâniaux/médiaux de la cuisse	NL iliaque médial
<b>Principaux nœuds lymphatiques superficiels des membres et du tronc</b>		
Sternal crânial	Région pectorale, épaule, moitié ventrale paroi thoracique, trois premières mamelles, médiastin, thymus, diaphragme et partie adjacente paroi ventrale abdominale	NL médiastinal crânial, conduit thoracique, conduit lymphatique droit
Médiastinal crânial	Trachée, oesophage, coeur, péricarde, médiastin, thymus, paroi thoracique, face médiale épaule, partie caudale cou, muscles thoraciques voisins	Conduit thoracique, conduit lymphatique droit
Trachéobronchiques	Poumons, bronches, partie thoracique trachée/oesophage, coeur, péricarde, médiastin, diaphragme	NL médiastinal crânial

## Annexe 3 : tableau récapitulatif de l'étude de Spugnigni, 2009

Signalment (age <sup>a</sup> sex, colour)	WHO stage	Location	Size (cm)	Response (days)	Outcome
14 years, FS, DSH, white	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	Pinna	2.0	CR + 395	Still in CR
12 years, MC, DSH, white	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	Nose	2.2	CR + 1613	Dead, unrelated causes
11 years, FS, DSH, tabby	T <sub>4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> <sup>b</sup>	Eye canthus	1.8	PR 90	Dead, progressive disease
16 years, MC, DSH, white	T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> <sup>b</sup>	Nose	1.5	CR + 1155	Still in CR
19 years, FS, DSH, tabby	T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> <sup>b</sup>	Nose	1.7	CR 369	Dead, unrelated causes
11 years, MC, DSH, tabby	T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> <sup>b</sup>	Nose	2.0	CR + 760	Still in CR
14 years, FE, DSH, tabby	T <sub>4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> <sup>b</sup>	Nose	1.7	PR 70	Dead, progressive disease
3 years, MC, DSH, black & White	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	Nose	2.0	CR + 90	Still in CR
6 years, MC, DSH, black & White	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	Nose	2.0	CR + 210	Still in CR

<sup>a</sup> Age is given at the time of presentation.

<sup>b</sup> Infiltration of the deep underlying structures; FS, female spayed; MC, male castrated; DSH, domestic shorthair; CR, complete remission; PR, partial remission.

## Annexe 4 : tableau récapitulatif de l'étude de Tozon, 2013

**Table 1** Clinical dates, treatment used and outcome in cats with cutaneous squamous cell carcinoma included in the study

Cat	Age (years)	Sex	Number of nodules	Location	Staging	Tx	Outcome (1 month after ECT)	Disease-free interval (months)	Notes
1	12.0	F	1	P	T1	ECT	CR	13	
2	12.0	M	2	P	T2	ECT	CR	8	Sx of both pinnae after recurrence
				P	T2	ECT	CR	8	
3	8.0	F	2	P	T4	ECT	CR	13	
				P	T1	ECT	CR	13	
4	10.0	F	1	N	Tis	ECT	CR	36	
5	2.5	M	1	N	T2	ECT	CR	42	
6	14.0	F	1	N	T2	ECT	CR	13	
7	14.5	F	1	N	T4	2 × ECT	1st ECT: CR 2nd ECT: PR	2 7	
8	13.0	M	1	N	T4	ECT	PD	–	Infiltrative growth into nasal and oral cavity
9	12.0	F	1	N	T3	ECT	PD	–	Big lesion causing facial distortion
10	12.0	M	2	N	T1	ECT	CR	13	
				P	T4	Sx	CR	13	
11	10.5	M	4	N	T2	ECT	CR	28	
				P	T2	ECT	CR	28	
				P	T2	ECT	CR	28	
				E	T2	ECT	CR	28	

Tx = therapy; ECT = electrochemotherapy; F = female; M = male; P = pinna; N = nasal planum; E = eye canthus; T1 = <2 cm and superficial; T2 = 2–5 cm or minimal invasion, regardless diameter; T4 = invasion in subcutis and other tissues, including fascia, muscle, cartilage or bone;<sup>33</sup> Tis = carcinoma in situ; T3 = >5 cm or invasion in subcutis regardless of diameter; Sx = surgery; CR = complete response; PR = partial response; PD = progressive disease

## Annexe 5 : Tableau récapitulatif des cas de l'étude

Chat	Age	Sexe	Localisation de la lésion	Surface	Stade	Dose Intratumorale (mg/m <sup>2</sup> )	Dose intraveineuse (mg/m <sup>2</sup> )	Surface (cm <sup>2</sup> )	Dose par surface (mg/m <sup>2</sup> )	Résultat après 1 ECT	Durée sans récurrence	Durée de suivi
1	13 ans et 1/2	MC	Canthus interne de l'oeil droit	3	T1N0M0	40	200	3	3,8	RC	/	6 mois
2	14 ans	FS	Canthus externe de l'oeil droit	4,92 cm <sup>2</sup>	T2N0M0	55	145	4,92	3,173	RC	/	17 mois
3	9 ans	MC	Planum nasal	5 cm <sup>2</sup>	T1N0M0	50	150	5	3,37	RC	/	5 mois
4	11 ans	MC	Planum nasal	4	T1N0M0	20	170	4	1,165	RC	/	7 mois
5	11 ans	MC	Planum nasal	25,13 cm <sup>2</sup>	T4N0M0	70 / 40	200 / 160	25,13	0,454	RP puis Progression après la seconde séance	/	2 mois
6	15 ans	MC	Planum nasal	2	T1N0M0	40 (1ère séance) / 20 (2ème séance)	200	3	5,94	RP puis RC après la seconde séance	11 mois	Récidive à 11 mois
7	10 ans	MC	Canthus interne de l'oeil gauche	5 cm <sup>2</sup>	T1N0M0	20	200	5	3,56	RC	/	2 mois

# ETUDE PROSPECTIVE DE L'UTILISATION DU CARBOPLATINE PAR VOIE INTRAVEINEUSE ET INTRATUMORALE EN ELECTROCHIMIOThERAPIE DANS LE CADRE DU TRAITEMENT DU CARCINOME EPIDERMOÏDE CUTANE CHEZ LE CHAT

---

Auteur

---

**Eon Jean-Baptiste**

Résumé

---

Le carcinome épidermoïde cutané est une tumeur très fréquente chez le chat. Cette tumeur est d'évolution lente et apparaît majoritairement chez l'animal âgé. Les premières lésions visibles sont des lésions de kératose solaire évoluant ensuite vers des formes ulcéreuses et plus profondes. Ce cancer est invasif localement et son pouvoir métastatique reste faible.

Les possibilités thérapeutiques sont nombreuses avec la chirurgie, la radiothérapie, la brachythérapie, la thérapie photodynamique, la cryochirurgie, la chimiothérapie et l'utilisation de topique immunomodulateur. Le choix thérapeutique se fait en fonction de la localisation, de l'animal et du stade de la tumeur.

Le but de ce travail était de s'assurer de la tolérance du traitement et de l'efficacité du carboplatine par électrochimiothérapie par voie intraveineuse et intratumorale sur les carcinomes épidermoïdes cutanés félins. Sur les sept cas, six ont présenté une réponse complète et un seul a présenté une progression. Le stade clinique apparaît de nouveau comme un facteur pronostique. La tolérance du traitement était positive avec seulement de l'érythème et des croûtes sur le site de prise en charge. Une étude secondaire s'intéressant à la voie intraveineuse seule permettrait de limiter l'exposition du vétérinaire et de s'affranchir des difficultés de l'injection intratumorale.

Mots-clés

---

ELECTROCHIMIOThERAPIE, CARBOPLATINE, CARCINOME EPIDERMOIDE, CHAT, CHIMIOThERAPIE

Jury

---

Président du jury : **Pr BLAY Jean-Yves**  
Directeur de thèse : **Pr PONCE Frédérique**  
1er assesseur : **Pr PONCE Frédérique**  
2ème assesseur : **Pr BERNY Philippe**