



CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2022 - Thèse n° 109

Mise en place d'un centre de radiothérapie vétérinaire, enjeux et contraintes

THESE

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

Et soutenue publiquement le 1er décembre 2022
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

BELLOT Valentin





CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2022 - Thèse n° 109

Mise en place d'un centre de radiothérapie vétérinaire, enjeux et contraintes

THESE

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

Et soutenue publiquement le 1er décembre 2022
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

BELLOT Valentin



Liste des enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (14-09-2022)

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

Remerciements du Jury

À Monsieur le Professeur Luc Zimmer

De l'Université Claude Bernard Lyon 1, faculté de médecine de Lyon

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,

Mes plus sincères remerciements.

À Monsieur le Professeur Luc Chabanne

De Vetagro-sup, campus vétérinaire de Lyon,

Pour le temps que vous avez pu libérer afin d'échanger et vos efforts pour m'inclure dans les projets de Vetagro-sup,

Mes plus sincères remerciements.

À Madame la Professeure Frédérique Ponce

De Vetagro-sup, campus vétérinaire de Lyon,

Pour l'aide apportée par vos connaissances pointues en cancérologie et radiothérapie ainsi que pour les contacts pertinents que vous m'avez apportés,

Mes plus sincères remerciements.

Table des matières

Table des matières.....	9
Table des annexes.....	13
Table des figures	15
Liste des tableaux.....	17
Liste des abréviations	19
Introduction.....	21
Partie I : Intérêt thérapeutique de la radiothérapie : principe, diversité des traitements et des indications en médecine vétérinaire.....	23
I. Conséquences à l'échelle cellulaire et de l'organisme de l'exposition à la radioactivité	23
1. Le traitement par radiothérapie vise le contrôle local de la pathologie	23
i. De l'émission du rayonnement à la destruction cellulaire	23
ii. Facteurs de radiorésistance des cellules tumorales	30
2. Effets non ciblés induits par le traitement local par radiothérapie : effet de proximité et effet systémique.....	33
i. L'effet bystander, effet de proximité	34
ii. L'effet abscopal, effet systémique	34
3. Effets secondaires indésirables induits par la radiothérapie : effets secondaires précoces, tardifs, radio-induction tumorale	38
i. Classification des effets secondaires.....	38
ii. Effets secondaires précoces	39
iii. Effets secondaires tardifs	39
iv. Radio-induction tumorale	39
II. Diversité des traitements de radiothérapie : radiothérapie métabolique, curiethérapie, radiothérapie externe.....	40
1. La radiothérapie métabolique	40
2. La radiothérapie interne, brachythérapie ou curiethérapie	41
3. La radiothérapie externe, téléthérapie.....	43
i. Radiothérapie orthovoltage.....	43

ii.	Radiothérapie mégavoltage.....	44
iii.	L'hadronthérapie.....	46
iv.	La téléthérapie en médecine vétérinaire : usage passé, présent et futur	47
III.	Indications thérapeutiques de la téléthérapie en médecine vétérinaire : oncologie et maladies inflammatoires chroniques.....	50
Partie II : Présentation et analyse stratégique : de nombreux intérêts et obstacles à l'utilisation de la radiothérapie en médecine vétérinaire et au CHUV		
53		
I.	Le marché vétérinaire : un secteur prometteur entre croissance et transformation	53
1.	Un chiffre d'affaires en hausse et résilient	54
i.	Les chiffres du secteur vétérinaire animaux de compagnie	54
iii.	Les facteurs à l'origine de la bonne santé économique du secteur	55
iv.	Potentiel de résistance aux périodes de difficultés économiques	57
2)	L'oncologie vétérinaire : un service spécialisé répondant aux problématiques actuelles.....	57
i.	La demande croissante d'une médecine de pointe par les propriétaires	57
ii.	L'importance de l'oncologie dans la médecine vétérinaire actuelle.....	58
3)	Étude du contexte actuel : les facteurs influençant le recours aux médecines de pointe.....	59
i.	L'effervescence des assurances animales	59
ii.	Facteurs limitants	60
II.	La radiothérapie : la technologie de pointe au service du praticien vétérinaire et de tout l'hôpital.....	61
1.	La place de la radiothérapie dans l'arsenal thérapeutique en oncologie vétérinaire – Analyse socio-économique	62
i.	La chirurgie.....	62
ii.	La chimiothérapie	62
iii.	La place actuelle de la radiothérapie.....	62
2.	Diversité des traitements relatifs à la radioactivité – Analyse technologique	63
3.	Restrictions à l'utilisation de la radiothérapie : les contraintes réglementaires – Analyse légale.....	64
i.	Les contraintes de construction.....	64

ii.	Les contraintes liées aux personnes	65
4.	Mise en place d'un centre de radiothérapie au sein d'un CHV : une prestation au service de tout l'établissement	67
III.	Propriétés inhérentes au CHUV Vetagro-sup et à son environnement.....	68
1.	Étude concurrentielle et de la clientèle potentielle du CHUV	68
i.	Analyse concurrentielle	68
ii.	Étude ciblée régionale.....	72
2.	Présentation du CHUV	73
i.	Ressources et compétences physiques et techniques	73
ii.	Le pôle cancérologie du CHUV – Compétence humaine.....	74
iii.	Statut de l'établissement – Ressource humaine et financière	74
Partie III : Création d'un centre de radiothérapie au sein du CHUV de Vetagro-sup :		
analyse financière.....		77
I.	Étude des coûts en fonction des besoins humains et matériels.....	77
1.	Les frais du centre.....	77
i.	Frais de création : Construction du bunker et acquisition de la machine	77
ii.	Frais de fonctionnement : Maintenance machine et main d'œuvre	81
2.	Les frais liés aux prestations annexes	82
i.	Construction d'un bâtiment secondaire pour augmenter de la capacité d'hospitalisation.....	82
ii.	Frais de fonctionnement de l'hôpital secondaire	84
3.	Les frais de promotion	84
i.	Politique de promotion.....	84
ii.	Frais de communication.....	86
II.	Étude des revenus générés par le projet.....	86
1.	Étude de la clientèle potentielle	86
i.	Les clients concernés par la radiothérapie au CHUV	86
ii.	Estimation des freins et perspectives d'évolution.....	87
2.	Revenus générés par le service radiothérapie	90
i.	Politique de prix.....	90
ii.	Revenus.....	90

3.	Revenus générés par les prestations annexes et partenariat en recherche clinique...	91
III.	Compte de résultat prévisionnel et discussion	92
1.	Définition d'une stratégie d'implantation progressive de la radiothérapie.....	92
2.	Présentation des résultats prévisionnels.....	93
i.	Compte de résultat prévisionnel sur 15 ans	93
ii.	Seuil de rentabilité de l'activité orthovoltage	95
iii.	Seuil de rentabilité de l'activité mégavoltage.....	95
3.	Analyse des risques associés au projet.....	96
i.	Identification des risques	96
ii.	Analyse des risques.....	98
4.	Discussion.....	100
	Bibliographie	105
	ANNEXE 1 : Devis machine orthovoltage (SEEmed, 2022)	115
	ANNEXE 2 : Compte de résultat prévisionnel.....	117
	ANNEXE 3 : Classification VTROG des effets secondaires précoces	119
	ANNEXE 4 : Classification VTROG des effets secondaires tardifs.....	120

Table des annexes

Annexe 1 : Devis machine orthovoltage.....	115
Annexe 2 : Compte de résultat prévisionnel.....	117
Annexe 3 : Classification VTROG des effets secondaires précoces.....	119
Annexe 4 : Classification VTROG des effets secondaire tardifs.....	120

Table des figures

Figure 1 : Induction de l'arrêt du cycle cellulaire. Source : Maier et al., 2005	24
Figure 2 : Les voies de l'apoptose. Source : M. Minville, 2010	26
Figure 3 : Voie extrinsèque de l'apoptose et nécroptose. Source : Wikipédia, <i>RIPK1 in cell death pathways</i>	28
Figure 4 : Clés de l'étude d'un marché. D'après BAYNAST et al, 2017.....	53
Figure 5 : Croissance annuelle du chiffre d'affaires des services vétérinaires. Source : XERFI, 2020.....	54
Figure 6 : Répartition des vétérinaires inscrits à l'Ordre par espèce soignée. Source :XERFIFI, 2020.....	54
Figure 7 : Chiffre d'affaires des vétérinaires par spécialité en 2018. Source : XERFI, 2020 ..	55
Figure 8 : Évolution de la population animale de compagnie entre 2000 et 2020. Source : Etude FACCO, 2020.....	56
Figure 9 : Évolution des dépenses des ménages en service vétérinaire en 10 ans. Source : XERFI, 2020	56
Figure 10 : Variations annuelles du pouvoir d'achat des ménages français. Source : XERFI, 2020.....	57
Figure 11 : Etude de marché. Source : BELLOT V.....	60
Figure 12 : Analyse PESTEL. D'après Garette et al, 2009	61
Figure 13 : Bunker pour orthovoltage 300 kV. Source : ROY, C. 2022	65
Figure 14 : Analyse PESTEL de l'activité radiothérapie vétérinaire. Source : BeLLOT V. .	66
Figure 15 : Analyse concurrentielle : les forces de Porter. D'après CLAUDE, 2020.	68
Figure 16 : Synthèse de l'analyse concurrentielle. Source : BELLOT, V.....	71
Figure 17 : Diagnostic stratégique pour l'activité radiothérapie au CHUV. Source : BELLOT V	76

Liste des tableaux

Tableau 1 : Intérêt et diversité des traitements par radiothérapie en oncologie vétérinaire, synthèse effectuée par l’auteur à partir de l’analyse de la bibliographie proposée.....	47
Tableau 2 : Analyse externe. Source : BELLOT V.....	67
Tableau 3 : Synthèse des concurrents en place. Source : BELLOT V.....	68
Tableau 4 : Analyse interne. Source : BELLOT V.....	70
Tableau 5 : Coût équipements bunker. Source : centrales en ligne.....	74
Tableau 6 : Tranches de prix d'un accélérateur seconde main. Source : HIRSCHFELDER P. (2022).....	75
Tableau 7 : Coûts équipements accélérateur. Source : HIRSCHFELDER P. (2022).....	77
Tableau 8 : Coûts des équipements de l'hôpital. Source : centrales en ligne.....	80
Tableau 9 : Nombre de cas potentiels dans la zone cible. Source : BELLOT V.....	83
Tableau 10 : Nombre de clients potentiels dans la zone cible. Source : BELLOT V	84
Tableau 11 : Croissance annuelle prévisionnelle de fréquentation du service. Source : BELLOT V	85
Tableau 12 : Prévision du nombre de clients potentiels par an. Source : BELLOT V	85
Tableau 13 : Analyse des risques. Source : BELLOT V	96

Liste des abréviations

AC : Animaux de Compagnie

ADN : Acide désoxyribonucléique

APAF : Apoptotic Peptidase Activating Factor 1

ARN : Acide ribonucléique

ASN : Autorité de sûreté nucléaire

ATM : Ataxia Telangiectasia Mutated

ATR : Ataxia Telangiectasia and Rad3-related

CA : Chiffre d'affaires

CAMARI : Certificat d'Aptitude à Manipuler les Appareils de Radiologie Industrielle

CDK : Cyclin Dependent Kinase

CF : Charges fixes

cGAS : Cyclic GMP-AMP Synthase

CHK : Checkpoint Kinase

CHUV : Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CV : Charges variables

DISC : Death-Inducing Signaling Complex

FADD : FAS-Associated Death Domain

GAMPC : GMP-AMP cyclique

IFN : Interféron

IRSN : Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire

JNK : Janus Kinase

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase

MSCV : Marge sur coût variable

NF- κ B : Nuclear Factor-kappa B

RIPK : Receptor-Interacting Protein Kinase

SRe : Seuil de rentabilité en euros

SRn : Seuil de rentabilité en nombre

Tx MSCV : Taux de marge sur coût variable

Introduction

La médecine vétérinaire est confrontée à une demande de soin de plus en plus importante pour l'animal de compagnie, tant du point de vue quantitatif en raison de l'augmentation des populations de chiens et de chats que qualitatif de par l'attention portée par les propriétaires à leur compagnon et leurs exigences d'une médecine plus pointue et adaptée. La conséquence de cette attention et médicalisation croissante en est une augmentation de l'espérance de vie de nos compagnons, révélant de nouvelles maladies avec leurs propres enjeux thérapeutiques.

La radiothérapie est une technique thérapeutique reposant sur l'irradiation des tissus dans le but de détruire des cellules nocives pour l'organisme. Il existe différentes techniques dont l'efficacité a été démontrée en médecine humaine et vétérinaire, notamment dans le traitement des cancers, seule ou en association à d'autres traitements. Son utilisation est très répandue en médecine humaine, alors qu'on constate une faible disponibilité de l'offre en médecine vétérinaire en France. En effet, les lourds investissements et le manque de clarté sur la rentabilité d'un tel service n'encouragent pas les cliniques vétérinaires à s'équiper.

Si les enjeux médicaux sont évidents, bien que le niveau de preuve ne soit pas toujours rigoureusement satisfaisant (nombre d'études limitées, protocoles utilisés non standardisés, nombre d'animaux inclus parfois trop faible *etc...*), les enjeux stratégiques et financiers de la création d'un centre de radiothérapie demeurent à l'inverse mal documentés.

La radiothérapie a été utilisée à visée thérapeutique dès la fin du 19^{ème} siècle. Les mécanismes impliqués ont été élucidés a posteriori. Nos connaissances actuelles, bien qu'imparfaites, seront présentées dans ce manuscrit. La délivrance des rayonnements peut s'opérer selon diverses modalités. La modalité présentant le plus d'indications est la téléthérapie, c'est pourquoi ce sont ses indications thérapeutiques qui seront exposées. Par la suite, nous étudierons le marché vétérinaire, et plus spécifiquement le domaine de l'oncologie, en expliquant sa croissance et ses transformations, puis nous focaliserons notre attention sur la radiothérapie et le potentiel du CHUV de VetAgro Sup pour l'accueillir. Enfin, nous étudierons les coûts ainsi que les revenus liés au projet, nous permettant de définir la meilleure stratégie à laquelle nous associerons les résultats prévisionnels.

Partie I : Intérêt thérapeutique de la radiothérapie : principe, diversité des traitements et des indications en médecine vétérinaire

I. Conséquences à l'échelle cellulaire et de l'organisme de l'exposition à la radioactivité

1. Le traitement par radiothérapie vise le contrôle local de la pathologie

i. De l'émission du rayonnement à la destruction cellulaire

Quel que soit le type de radiothérapie utilisé (détaillés en §Partie I, II), celle-ci délivre une grande quantité d'énergie et induit un rayonnement ionisant (le rayonnement va arracher un électron à la matière qu'il traverse). L'énergie associée à un rayonnement ionisant est mesurée en Gray (Gy).

La principale cible intracellulaire de la radiothérapie est l'ADN. Le rayonnement ionisant peut modifier directement l'ADN (action directe) ou des molécules d'eau, induisant la production de radicaux libres dérivés de l'oxygène, très instables, qui vont diffuser vers l'ADN et réagir avec lui (action indirecte).

Ces réactions vont entraîner des dommages sur les bases (les nucléotides), des cassures simple brin et des cassures double brin. Par exemple, pour une cellule soumise à un rayonnement ionisant de 1 Gy, c'est environ 3000 bases endommagées, 1000 cassures simple brin et 40 cassures double brin qui sont induites (HALL et GIACCIA, 2012). Parmi ces dommages, ce sont les cassures double brin (dont une petite fraction, complexes, ne sont pas réparées avec succès) qui sont liées à la mort cellulaire, les autres (altérations de bases et cassures simple brin) étant efficacement réparées (PRASAD *et al.*, 2011).

a) Induction de la sénescence cellulaire

Les lésions de l'ADN sont identifiées par les protéines ATM (cassures double brin) et ATR (cassures simple brin, erreurs de réparation). Les protéines ATM ainsi activées phosphorylent la protéine p53 dite « gardienne du génome » et la stabilisent (REINHARDT et SCHUMACHER, 2012). La forme phosphorylée de p53 s'accumule ainsi dans le noyau où elle agit comme facteur de transcription, aboutissant notamment à la synthèse de la protéine p21 provoquant l'arrêt du cycle cellulaire par inhibition de l'activité des kinases cycline-dépendante CDK4 et CDK6, et donc des divisions. D'autre part, les kinases des points de contrôle CHK1 et CHK2 activées par la protéine ATR phosphorylent la protéine CDC25 et entraînent sa dégradation, conduisant à la non-activation des kinases cycline-dépendantes CDK1 et CDK2 ce qui provoque également l'arrêt du cycle cellulaire (SMITH *et al.*, 2000 ; BOUTROS *et al.*, 2007) (Figure 1).

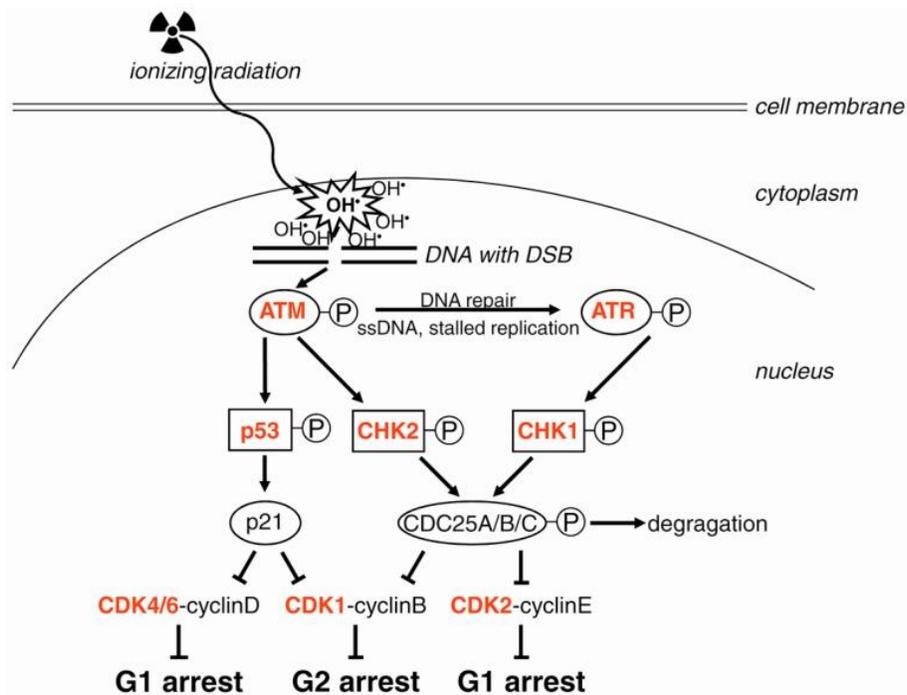


Figure 1 : Induction de l'arrêt du cycle cellulaire. Source : Maier et al.

b) Activation de la voie intrinsèque de l'apoptose

En plus de son activité inhibitrice de la division cellulaire, l'accumulation de la protéine p53 dans le noyau déclenche la voie intrinsèque de l'apoptose (Figure 2). En effet,

elle active l'expression de gènes pro-apoptotiques BCL2 PUMA, BAX et NOXA. Ces gènes codent pour des protéines pro-apoptotiques de la famille BCL-2 à l'origine d'une perméabilisation de la membrane mitochondriale externe (par formation de canaux anioniques) et la libération du cytochrome c dans le cytosol. Dans le cytosol, il se lie au facteur activateur des protéases apoptotiques APAF1 naturellement présent sous une conformation repliée inactive (et à la procaspase 9 et de l'ATP) aboutissant à la formation de l'apoptosome à l'origine du recrutement et de l'activation des procaspases 3, 6 et 7 naturellement présentes dans le cytosol en caspases, enzymes protéolytiques directement responsables de la dégradation des composants cellulaires et donc du phénomène d'apoptose (RUDER *et al.*, 2020 ; KHALIL, 2016).

c) Activation de la voie extrinsèque de l'apoptose

La protéine p53 activée par les dommages de l'ADN intervient également dans la voie extrinsèque de l'apoptose. En effet, celle-ci favorise l'expression du gène à l'origine de la synthèse de la protéine transmembranaire CD95 (ou récepteur Fas, de la famille des récepteurs de TNF (facteurs de nécrose tumorale)). Lors de la fixation du ligand sur le récepteur, celui-ci s'active et induit le recrutement du complexe DISC (Death-Inducing Signaling Complex) composé de molécules adaptatrices (c'est-à-dire accessoires à la transduction du signal reçu par le récepteur) FADD (Fas Associated Death Domain) et des procaspases 8 et 10. La liaison des FADD au récepteur Fas entraîne l'autoclivage des caspases 8 et 10 qui sont alors relarguées dans le cytosol. Cela permet l'activation des caspases effectrices à l'origine de la dégradation des composants cellulaires. Cela permet également de renforcer la voie intrinsèque car les caspases 8 et 10 peuvent cliver la protéine BID, à l'origine de l'activation de BAX. (AKTIN-SMITH et POON, 2017 ; ELMORE, 2007).

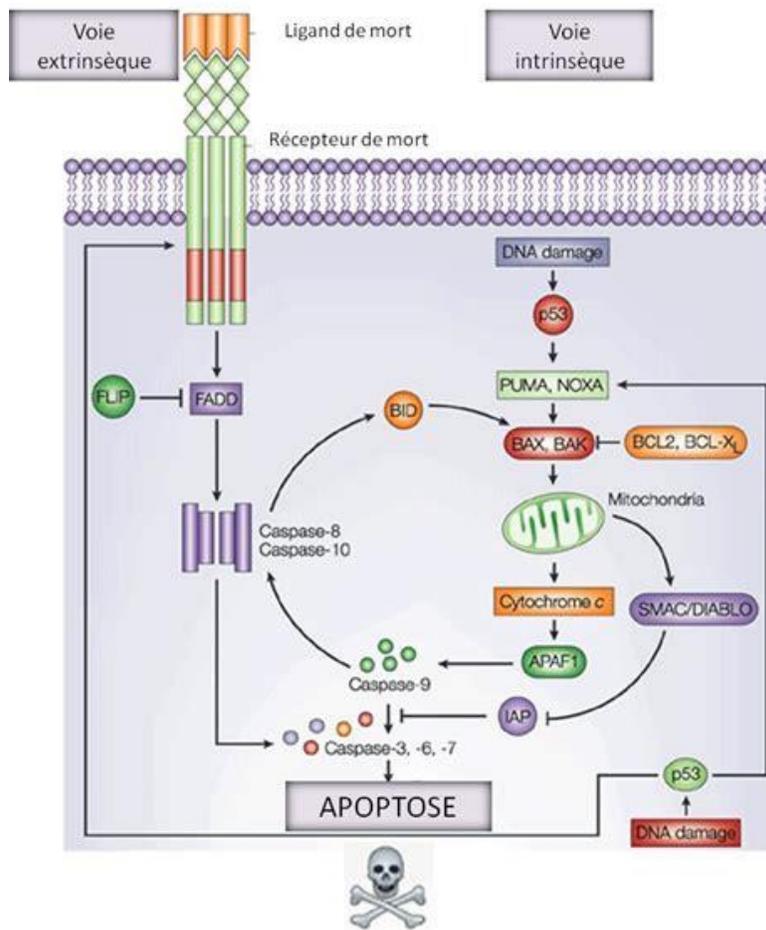


Figure 2 : Les voies de l'apoptose. Source : M. Minville

Le p53 est donc crucial pour une apoptose rapide en interphase. L'apoptose p53-dépendante induite par les radiations se produit dans les quelques heures suivant l'exposition aux radiations dans l'interphase comme un événement prémitotique sans la nécessité de la division cellulaire. Les tissus radiosensibles ont généralement une expression basale élevée de l'ARNm de p53 et sont plus enclins à répondre à l'exposition au rayonnement par l'induction de l'apoptose. (ATKIN-SMITH et POON, 2017)

De plus, les radicaux libres produits par l'ionisation des molécules d'eau peuvent provoquer la libération de Ca^{2+} par les mitochondries à l'origine de divers phénomènes pro-apoptotiques (perte du potentiel membranaire mitochondrial, libération de protéines mitochondriales pro-apoptotiques, production de radicaux libres (ORRENIUS *et al.*, 2003 ; RICHTER et FREI, 1988).

Les cassures double brin favorisent également l'activation de la céramide synthase à l'origine de la synthèse de novo de céramide, un lipide possédant des propriétés de signalisation. En plus des dommages causés à l'ADN, les rayonnements ionisants peuvent également infligés des dommages oxydatifs à la sphingomyéline, un lipide membranaire identifié dans tous les types de cellules. Ceux-ci provoquent l'activation de la sphingomyélinase à l'origine de l'hydrolyse de la sphingomyéline libérant des céramides (CHIA-LING *et al.*, 2007). Il a été démontré que les céramides interviennent en amont des protéines MAPK (kinases activées par les mitogènes) ERK, p38 et JNK. Celles-ci provoquent la phosphorylation et l'activation de protéines pro-apoptotiques de la famille des BCL2. Les irradiations ont également démontré leur capacité de stimulation de l'expression du gène Txnip. En conditions normales, la thiorédoxine bloque l'activité de la protéine ASK1, une MAPK régulatrice du signal d'apoptose qui agit en activant les protéines JNK et p38 citées précédemment. En conditions d'irradiations (entre autres), la protéine Txnip inhibe la thiorédoxine et induit donc, par double inhibition, un contexte pro-apoptotique (PLA, 2021 ; CHIA-LING *et al.*, 2007 ; GAJATE et MOLLINEDO, 2005).

d) Activation de la nécroptose

Plus récemment, il a été suggéré que les rayonnements ionisants induisaient également en parallèle de l'apoptose une nécroptose (nécrose programmée). L'initiation de la nécroptose est commune avec la voie extrinsèque de l'apoptose (initiation par l'activation d'un récepteur du TNF). Cette étape permet le recrutement de protéines RIPK1 et la formation d'un complexe activant le facteur NF- κ B qui à son tour active l'expression de la protéine FLIP qui se lie à la caspase 8 dans le cytosol et perturbe son activité. La liaison de ce complexe aux protéines RIPK1 et RIPK3 induit des transphosphorylations de ces protéines formant le nécrosome. Celui-ci recrute des protéines MLKL qui, phosphorylées par RIPK3, se transloquent dans la membrane plasmique, conduisant à la formation de pores augmentant l'afflux de sodium dans la cellule. L'augmentation de la pression osmotique intracellulaire qui s'en suit provoque la rupture de la membrane. (MIFFLIN *et al.*, 2020 ; XIA *et al.*, 2018)

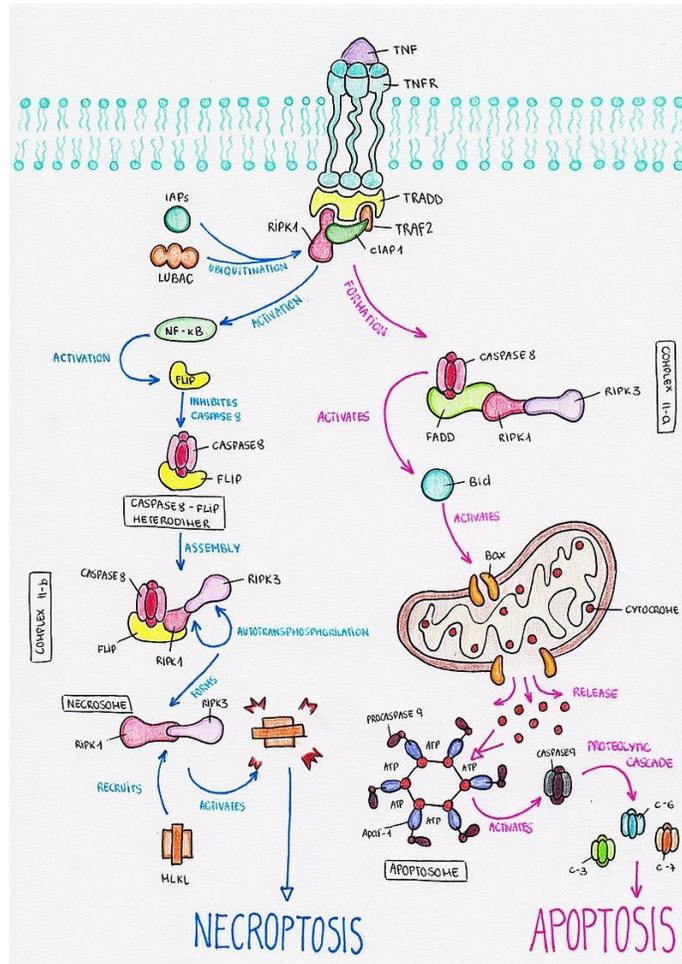


Figure 3 : Voie extrinsèque de l'apoptose et nécroptose. Source : Wikipédia, *RIPK1 in cell death pathways*

e) Activation de la catastrophe mitotique

Les mécanismes précédemment cités sont très efficaces dans le traitement des tumeurs dont les cellules sont naturellement sensibles à l'apoptose. Cependant, de nombreuses tumeurs perdent leurs mécanismes pro-apoptotiques au cours de leur progression (par une expression accrue de protéines anti-apoptotiques comme Bcl2 et la survivine ou de l'inactivation de gènes pro-apoptotiques comme BAX et APAF1) (GALLUZI *et al.*, 2007). Il est aujourd'hui établi que la catastrophe mitotique est la principale mort cellulaire après une radiothérapie, en particulier dans les tumeurs solides (par opposition aux leucémies et lymphomes) qui sont souvent réfractaires à l'apoptose (KIM *et al.*, 2015). Il a notamment été démontré en médecine humaine que la protéine p53, centrale dans les mécanismes d'apoptoses précédemment

évoqués, était mutée et donc inactive dans 50% des cancers non hématopoïétiques (OZAKI et NAKAGAWARA, 2011). La catastrophe mitotique est un type de mort cellulaire retardée exécutée plusieurs jours après le début du traitement, ce qui peut expliquer pourquoi la régression clinique des tumeurs solides est lente (LEE *et al.*, 2020).

Deux mécanismes importants pour l'induction de la catastrophe mitotique ont été proposés. Premièrement, il a été suggéré qu'une catastrophe mitotique se produise à la suite de dommages à l'ADN et de points de contrôle du cycle cellulaire déficients, ce qui est fréquemment le cas des cellules tumorales (GALLUZI *et al.*, 2007 ; LEE *et al.*, 2020). L'inactivation des points de contrôle est souvent une conséquence de la mutation/inactivation de p53. Dans les cellules dont le p53 est altéré, une entrée prématurée en mitose, due à un point de contrôle G2/M compromis, se produira. Le point de contrôle G2/M comprend à la fois des mécanismes indépendants de p53 et des mécanismes dépendants de p53, ce dernier jouant un rôle essentiel dans le maintien de l'arrêt. Les cellules qui entrent prématurément en mitose en raison d'un défaut d'activation de p53 contiennent des dommages à l'ADN non réparés et la catastrophe mitotique sera favorisée dans ces cellules (ALRUMAIHI *et al.*, 2021).

Le deuxième mécanisme est l'hyperamplification des centrosomes. En effet, plusieurs études ont signalé que l'hyperamplification des centrosomes se produit à la suite de lésions de l'ADN et de mécanismes de réparation de l'ADN compromis et que la catastrophe mitotique radio-induite est associée à une duplication anormale des centrosomes (FUJIMOTO *et al.*, 2020 ; SETOYUCHI *et al.*, 2001 ; KIMURA *et al.*, 2013). Pendant la mitose normale, les centrosomes sont les principaux centres d'organisation des microtubules et forment des fuseaux mitotiques bipolaires. Par conséquent, les centrosomes sont cruciaux pour la ségrégation précise des chromosomes dans les cellules filles. L'hyperamplification des centrosomes peut entraîner la formation de fuseaux mitotiques multipolaires, qui provoquent une ségrégation anormale des chromosomes et provoquent une catastrophe mitotique ou génèrent des cellules avec de multiples micronoyaux et des cellules géantes plurinucléées. Les cellules géantes avec p53 fonctionnel subiront une apoptose via la voie apoptotique décrite précédemment au cours de la prochaine phase G1. Cependant, les cellules géantes mutantes p53 peuvent continuer plusieurs cycles cellulaires et acquérir une quantité croissante

d'aberrations chromosomiques avant de finalement mourir par apoptose retardée ou nécrose (FUJIMOTO *et al.*, 2020).

ii. Facteurs de radiorésistance des cellules tumorales

Pour une histologie donnée, le métabolisme, la prolifération, l'hypoxie et d'autres caractéristiques de l'agressivité tumorale peuvent être présents à des degrés divers et contribuer de manière variable à l'échec de la guérison des tumeurs en induisant une radiorésistance (LI *et al.*, 2021 ; BIAU *et al.*, 2015).

De plus, la radiorésistance dans les cellules et les tissus irradiés peut changer au cours de la radiothérapie fractionnée, nécessitant ainsi également une modulation du traitement.

a) Radiosensibilité intrinsèque

Chaque tumeur possède une radiosensibilité intrinsèque en fonction des caractéristiques cellulaires de la cellule à l'origine du développement tumoral. Il a notamment été constaté au cours de modèles *in vitro* avec la même origine histopathologique peuvent montrer un large éventail de sensibilité à la radiothérapie. La radiosensibilité *in vitro* a par la suite été positivement corrélée à la réponse tumorale *in vivo* (SHIBAMOTO *et al.*, 2000). La mutation du gène codant p53 citée précédemment produisant une forme inactive est un exemple de facteur de radiorésistance intrinsèque.

b) Taille et localisation tumorale

Les tumeurs plus volumineuses et/ou présentant une invasion locale plus importante ont un pronostic plus défavorable. Globalement, plus la dose totale délivrée augmente, plus le taux de contrôle local augmente. Cependant, l'escalade des doses qui semble intéressante pour contrôler ces tumeurs est limitée par la toxicité aiguë et tardive secondaire aux irradiations. La mortalité cellulaire radio-induite étant un événement aléatoire, plus le volume tumoral augmente, plus la probabilité d'endommager l'ensemble des cellules tumorales diminue, et ce quelle que soit la dose administrée (ERIKSSON et STIGBRAND, 2010). Les tumeurs plus volumineuses sont également plus hypoxiques, ce qui peut aussi expliquer en partie leur moins bonne radiosensibilité comme expliqué ci-après. Les tumeurs très infiltrantes, qui ont

certainement un potentiel de malignité plus important, sont également moins radiosensibles (BIAU *et al.*, 2015).

c) Influence d'un milieu hypoxique

Dans la plupart des tumeurs solides expérimentales, environ 10 à 20 % des cellules tumorales viables se sont avérées suffisamment hypoxiques pour être totalement radiorésistantes. Même les tumeurs primaires microscopiques et les micrométastases se sont avérées avoir des fractions hypoxiques significatives (TODD et JOHNSON, 2020). Le milieu hypoxique favorise la radiorésistance par le biais de deux mécanismes distincts.

D'une part, l'hypoxie joue un rôle central dans le processus cancéreux via la pression de sélection qu'elle impose aux cellules, favorisant ainsi l'émergence de clones cellulaires de phénotype plus malin et agressif et de résistance exacerbée aux anticancéreux. Ces clones résistants sont à l'origine du repeuplement de la tumeur et de l'échec des traitements (MUZ *et al.*, 2015). Ce phénotype agressif est lié à des mutations génétiques, telles que celle du gène suppresseur de tumeur codant p53 ou encore à l'expression de protéines favorisant la transition épithélio-mésenchymateuse conduisant à un potentiel métastatique et invasif plus important des cellules tumorales épithéliales (carcinomes) (HAPKE et HAAKE, 2020). Cette transition s'accompagne également d'une augmentation de la radiorésistance. En effet, ce phénomène de dédifférenciation conduit à la production de clones aux fonctionnalités différentes et potentiellement de plus grandes capacités d'adaptation face aux traitements anti-cancéreux (radiothérapie et chimiothérapie) (MUZ *et al.*, 2015). Aussi, l'hypoxie déclenche des changements dans l'expression d'une multitude de gènes impliqués dans des processus clés conduisant à la progression de la tumeur, y compris l'angiogenèse, la survie cellulaire (sélection de populations cellulaires résistantes à l'apoptose), le métabolisme, la croissance et l'invasion tumorale, la réponse immunitaire, la chimio- ou radiorésistance (MUZ *et al.*, 2015)

D'autre part, comme cité précédemment, la majorité des dommages causés à l'ADN sont induit par la formation de radicaux libres très réactifs. La présence d'oxygène augmente ces effets en prolongeant la durée de vie des radicaux libres (HIELSCHER et GERECHT, 2015). De plus, l'oxygène décroît la capacité des cellules à réparer les lésions sublétales radio-induites de l'ADN (KOCH, 1979).

Ainsi les cellules tumorales en situation d'hypoxie deviennent jusqu'à trois fois plus résistantes à la radiothérapie que celles en conditions normoxiques (MENEGAKIS *et al.*, 2021). L'hypoxie tumorale peut être chronique, se mettant en place au fur et à mesure de la croissance tumorale en limitant l'accès aux vaisseaux sanguins, ou aiguë en cas d'interruption localisée de la circulation sanguine.

d) Influence du microenvironnement tumoral

Le microenvironnement tumoral comprend plusieurs types de cellules non tumorales telles que les fibroblastes associés au cancer, les cellules endothéliales et les cellules immunitaires, et est étroitement associé à l'initiation et à la progression de la tumeur (JAROSZ-BIEJ *et al.*, 2019). Il a été démontré que ces fibroblastes entretiennent d'importantes relations croisées avec les cellules tumorales environnantes en sécrétant des chimiokines et des cytokines. Elles créent une niche tumorale résistante pour aider les cellules tumorales à survivre aux stimuli de mort par l'activation de la réparation de l'ADN et des voies de signalisation antiapoptotiques. De plus, les fibroblastes associés au cancer peuvent induire une transition épithélio-mésenchymateuse qui a pour conséquence une augmentation du potentiel métastatique et de la radiorésistance tumorale (HUANG *et al.*, 2021).

Une étude a d'ailleurs montré qu'il était possible de prédire la radio-réponse de la tumeur à partir des fibroblastes associés au cancer (ZHANG et LIU, 2022).

e) Le rôle des cellules souches tumorales dans la radiorésistance

Le rayonnement cause des niveaux égaux de dommages à toutes les cellules cancéreuses contenues dans le volume-cible, mais les cellules souches cancéreuses les réparent plus rapidement que les cellules cancéreuses non-souches (YU *et al.*, 2012). Les cellules cancéreuses, comme toutes les cellules, réagissent aux dommages à l'ADN en activant des mécanismes complexes de détection et de réparation. Le point de contrôle des dommages à l'ADN et de la réplication comprend l'ataxie télangiectasie mutée (ATM) et les kinases de point de contrôle, Chk1 et Chk2, qui s'activent lors d'un stress génotoxique pour initier l'arrêt du cycle cellulaire et une tentative de réparation ou d'apoptose si les dommages sont trop importants. Les cellules souches cancéreuses activent le point de contrôle des dommages à l'ADN plus facilement que les cellules non-souches et affichent même une activation basale du

point de contrôle leur permettant de répondre très rapidement aux insultes génomiques (RONCO *et al.*, 2017 ; BARTUCCI *et al.*, 2012). Ce mécanisme joue un rôle déterminant dans la radiorésistance tumorale car l'inhibition expérimentale *in vitro* et *in vivo* des kinases Chk1 et Chk2 a perturbé la radiorésistance de ces cellules et de la tumeur (BARTUCCI *et al.*, 2012).

De surcroît, la radiorésistance des cellules souches cancéreuses a également été imputée à l'activation de la voie Wnt/ β -caténine (WOODWARD *et al.*, 2007). En général, les protéines Wnt maintiennent l'état indifférencié des cellules-souches. Dans les tissus matures différenciés, en l'absence de Wnt, les protéines Axin, APC, GSK3 et CK1 forment un complexe à l'origine de la dégradation de la β -caténine par le protéasome (complexe de protéases). Les niveaux de β -caténine restent donc faibles et la transcription dépendante de la β -caténine des gènes cibles de la voie Wnt/ β -caténine est inhibée. En présence de Wnt dans le milieu extracellulaire, elle interagit avec les récepteurs membranaires FZD et LRP5/6, favorisant la fixation de la protéine Axin et ainsi du complexe de dégradation de la β -caténine. Il en résulte une inactivation du complexe et donc l'accumulation de β -caténine. La β -caténine cytosolique est transloquée vers le noyau où elle interagit avec diverses protéines activant des facteurs de transcription ou directement avec des facteurs de transcriptions (dont TCF, dont une surexpression a été directement et positivement corrélée à la radiorésistance tumorale (KENDZIORRA *et al.*, 2011)) qui se fixent à l'ADN et entraînent l'expression de gènes impliqués notamment dans la prolifération cellulaire, la différenciation et l'auto-renouvellement (PLA, 2021). Elle régule positivement la synthèse de survivine, inhibitrice de l'apoptose et autorisant la mitose et améliore donc la survie cellulaire (WOODWARD *et al.*, 2007).

2. Effets non ciblés induits par le traitement local par radiothérapie : effet de proximité et effet systémique

Les effets non ciblés des rayonnements ionisants se produisent à la fois dans la descendance des cellules irradiées, où l'on parle d'instabilité génomique, et dans les cellules qui sont en contact ou à proximité immédiate de cellules irradiées mais qui n'ont pas été elles-mêmes exposées, ce que l'on appelle l'effet de proximité, et également dans l'intégralité de l'organisme, ce que l'on appelle l'effet abscopal.

i. L'effet bystander, effet de proximité

L'effet de proximité correspond aux changements biologiques provoqués par les effets toxiques du rayonnement ionisant dans les cellules non irradiées induits par les signaux transmis par les cellules de proximité irradiées (dommages à l'ADN, production de micro-noyaux, induction d'apoptose...). Cet effet procure des effets thérapeutiques (mais également secondaires délétères) supplémentaires à la radiothérapie (EFTEKHARI et FARDID, 2020 ; AL-MAYAHA *et al.*, 2015 ; PORTELLA et SCALA, 2019).

Les cellules irradiées sénescents développent un phénotype spécifique nommé SASP (senescence-associated secretory phenotype) associé à la sécrétion de différents signaux. La transmission du signal se fait par deux voies, soit par l'intermédiaire des jonctions gap, petits canaux protéiques présents entre les cellules adjacentes, soit par l'endocytose de facteurs de signalisation excrétés dans le milieu par les cellules irradiées. (ELBAKRAWY *et al.*, 2020) Ces facteurs sont excrétés dans le milieu par le biais de petites vésicules d'origine membranaire, les exosomes, contenant du matériel cytoplasmique, dont de l'ARN et diverses cytokines.

Il a notamment été rapporté que les micro-ARN jouent un rôle dans l'induction de l'effet de proximité. Les micro-ARN sont des régulateurs post-transcriptionnels affectant l'expression de nombreux gènes et représentent dans le cas de l'effet de proximité secondaire à l'irradiation un messager conduisant à des cassures double brin de l'ADN (ELBAKRAWY *et al.*, 2020 ; DICKET *et al.*, 2011). D'autres études ont montré que les micro-ARN peuvent jouer un rôle important dans la manifestation de l'effet bystander retardé en affectant la méthylation de l'ADN, et donc l'instabilité du génome, et l'apoptose par des changements dans l'expression de BCL-2 (KOVALCHUK *et al.*, 2011 ; KOTURBASH *et al.*, 2007).

De nombreux autres messagers sont libérés par les cellules irradiées, certains facteurs ont cependant été identifiés comme favorisant l'oncogenèse (AL-MAYAHA, 2015).

ii. L'effet abscopal, effet systémique

Les mécanismes responsables de l'effet abscopal sont médiés par le système immunitaire. En effet, bien qu'il soit difficile de provoquer avec certitude un effet abscopal lors d'un traitement anti-cancéreux, l'implication du système immunitaire, et particulièrement

des lymphocytes T, a pu être démontré sur des modèles animaux appauvris en lymphocytes T. En effet, non seulement ceux-ci nécessitaient des doses de rayonnements plus importantes afin d'obtenir le contrôle de la croissance tumorale mais la probabilité d'apparition de métastases se trouvait également augmentée (STONE *et al.*, 1979).

a) Présentation d'antigènes tumoraux par les cellules tumorales irradiées

Les antigènes à la surface des cellules sont présentés par le CMH de classe I. La voie de présentation de l'antigène est loin d'être saturée dans des conditions normales et des modifications des protéines intracellulaires induiront des modifications rapides de la formation des complexes CMH I-peptide. Beaucoup de ces peptides sont générés par le protéasome à partir de protéines nouvellement synthétisées mais rapidement dégradées appelées protéines rapidement dégradées. Une augmentation induite par les radiations de l'expression du CMH de classe I a été observée *in vitro* (REITS *et al.*, 2006). Cette augmentation était dose-dépendante (SANTIN *et al.*, 1997 ; REITS *et al.*, 2006) et s'explique par deux mécanismes. D'une part, une augmentation de l'activité du complexe protéique de transport associé au traitement antigénique. Celui-ci permet l'acheminement de peptides cytosoliques dans le réticulum endoplasmique où ces derniers se lient au CMH-I (ELBAKRAWY *et al.*, 2020). D'autre part, le traitement par radiothérapie a démontré une induction de la voie mTOR favorisant la biosynthèse protéique et entraînant donc des niveaux plus élevés de peptides dérivés des protéines rapidement dégradées (PHAN *et al.*, 2022). Enfin, la voie mTOR a également démontré son implication positive dans la traduction des protéines du CMH1. (REITS *et al.*, 2006)

Par ces mécanismes, l'irradiation induit donc une meilleure présentation des antigènes tumoraux à la surface des cellules tumorales.

b) Recrutement des cellules présentatrices d'antigène et activation lymphocytaire

À la suite des dommages de l'ADN dans le noyau causés par l'irradiation, des lésions chromosomiques et une mauvaise ségrégation des chromosomes lors des divisions cellulaires suivantes sont à l'origine de la formation de micro-noyaux dans le cytoplasme. L'enveloppe nucléaire de ces micro-noyaux est fragile, de sorte qu'il est fréquent que cette enveloppe se rompe, libérant l'ADN dans le cytoplasme (LI et CHEN, 2018). Un second mécanisme

d'accumulation d'ADN cytoplasmique secondaire aux irradiations et médié par une protéine MUS81 a été mis en évidence sans pouvoir être élucidé (HO *et al.*, 2016). La GMP-AMP cyclique (GAMPC) synthase (cGAS) est une protéine de la membrane plasmique. En présence d'ADN cytoplasmique, elle synthétise le GAMPC qui s'accumule dans le cytoplasme. La liaison de GAMPC à la protéine STING, présente sur le réticulum endoplasmique, déclenche son changement de conformation et l'activation des kinases TBK1 (TANK-binding kinase 1) et IKK (inhibitor of nuclear factor kappa kinase). Celles-ci phosphorylent respectivement le facteur de transcription IRF3 (interferon regulatory factor 3) et I κ B α , le répresseur de NF- κ B (nuclear factor kappa B). La forme phosphorylée d'IRF3 et le facteur de transcription NF- κ B ainsi libérés se relocalisent alors dans le noyau où ils induisent l'expression des gènes codant les interférons de type I (IFN-I) et des cytokines inflammatoires (SUN *et al.*, 2013 ; ISHIKAWA *et al.*, 2009 ; CHANUT et PETRILLI, 2019). Les IFN de type 1 agissent sur les cellules dendritiques, cellules présentatrices d'antigène, et les activent par la régulation de gènes immunostimulants favorisant leur maturation et leur migration vers les ganglions lymphatiques drainant la tumeur des cellules dendritiques où elles ont la capacité d'activer des lymphocytes T naïfs (CRAIG *et al.*, 2021 ; MCBRIDE *et al.*, 2006).

c) Destruction des cellules tumorales par les lymphocytes cytotoxiques

Une partie du CMH-I, la région $\alpha 3$, est reconnue par les lymphocytes T CD8⁺. Lorsqu'un lymphocyte T CD8⁺ reconnaît un antigène comme étranger et s'active, il a trois mécanismes majeurs pour tuer les cellules infectées ou malignes. Premièrement, ils sécrètent des cytokines, principalement le TNF- α et L'IFN- γ , qui ont des effets antitumoraux (recrutement d'autres lymphocytes, recrutement des cellules de l'immunité innée, détection d'antigènes...) (PAOLINI *et al.*, 2021). Ensuite, les lymphocytes T CD8⁺ produisent et libèrent des granules cytotoxiques. Ces granules contiennent deux familles de protéines, la perforine et les granzymes. La perforine forme un pore dans la membrane de la cellule cible qui permet aux granzymes, des protéases à sérine, d'entrer dans la cellule tumorale et par les dégâts causés d'induire l'apoptose. Les granules cytotoxiques ne sont libérés que dans la direction de la cellule cible, alignés le long de la synapse immunitaire, afin d'éviter des dommages non spécifiques aux tissus environnants sains. Enfin, Les lymphocytes T CD8⁺ activés expriment le ligand de Fas à la surface de la cellule, qui se lie à son récepteur à la

surface de la cellule cible, activant la voie extrinsèque de l'apoptose selon le mécanisme précédemment exposé. Le lymphocyte peut ensuite se déplacer vers une nouvelle cible présentant le même complexe peptide-CMH-I à détruire (ZHANG et BEVAN, 2011). L'efficacité de la destruction des cellules tumorales par le système immunitaire par le biais de cette voie a été démontrée *in vitro* et *in vivo* (REITS *et al.*, 2006).

d) Inhibition de la voie cGAS-STING par l'irradiation

Expérimentalement, l'activation du système immunitaire contre la tumeur est compromise lors de l'utilisation de fortes doses de radiothérapie (VANPOUILLE-BOX *et al.*, 2017). Ces doses élevées causent plus de dommages et précipitent de plus grandes quantités d'ADN cytosolique, ce qui active TREX1, une exonucléase d'ADN cytosolique (qui est donc capable d'hydrolyser les liaisons entre nucléotides), diminuant finalement la quantité d'ADN cytosolique et inhibant donc la cascade cGAS-STING-IFN (ISHIKAWA *et al.*, 2009 ; VANPOUILLE-BOX *et al.*, 2017).

Cet effet est dépendant de la dose délivrée par fraction, et non de la dose totale cumulée, appuyant l'intérêt du fractionnement dans le traitement par radiothérapie. Cette notion intervient dans la détermination des protocoles de radiothérapie, afin de minimiser l'expression de TREX1 et maintenir l'activation de la voie cGAS-STING (CRAIG *et al.*, 2021).

e) Application de l'effet abscopal dans l'arsenal thérapeutique anti-cancéreux

L'effet abscopal a longtemps été controversé. En effet, entre 1969 et 2014, seuls 46 cas cliniques d'effet abscopal ont été décrits. Cette faible incidence s'explique notamment par les propriétés immunosuppressives de nombreux cancers. (MIRJOLET et TRUC, 2021)

L'effet abscopal est aujourd'hui plus fréquemment observé car les traitements sont multimodaux et utilisent l'immunothérapie pour stimuler le système immunitaire, de façon spécifique et non spécifique à la tumeur. Des approches combinées de radiothérapie et d'immunothérapie se développent en médecine vétérinaire et offrent des résultats prometteurs (LAWRENCE *et al.*, 2021).

Cependant, la réalisation de radio-immunothérapie chez le chien présente encore de plusieurs difficultés, notamment la disponibilité limitée d'anticorps monoclonaux spécifiques

et d'interleukines canines (en plus de l'accès limité aux centres de radio-oncologie). La majorité des inhibiteurs de points de contrôle sont des anticorps monoclonaux humains pour lesquels il n'existe pas de version « caninisée ». Leur efficacité dans le traitement des chiens a été démontrée mais on craint qu'en cas d'utilisation prolongée, les chiens ne développent des anticorps neutralisants et/ou des réactions immunitaires indésirables aux produits dérivés de l'homme (KLINGEMANN, 2018).

3. Effets secondaires indésirables induits par la radiothérapie : effets secondaires précoces, tardifs, radio-induction tumorale

Comme dans tout type de thérapie contre le cancer, certains risques et effets secondaires sont associés au traitement par radiothérapie. La radiothérapie est une thérapie régionale plutôt que du corps entier, ce qui signifie que les effets secondaires sont limités à la zone du corps traitée pour la tumeur. Ceux-ci sont la conséquence de l'irradiation des tissus sains adjacents au tissu ciblé.

i. Classification des effets secondaires

Les effets secondaires du traitement par radiothérapie sont documentés depuis plusieurs décennies en médecine humaine et vétérinaire. En 1995, le RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) et l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) ont publié une grille de scoring des effets secondaires induits par la radiothérapie. Cette grille a premièrement été utilisée en médecine vétérinaire puis une grille similaire a été publiée en 2001 par le VTROG (Veterinary Radiation Therapy Oncology Group) (LADUE et KLEIN, 2001).

La classification VRTOG grade les lésions secondaires à la radiothérapie de 0 à 3 selon des critères de sévérité. Une seconde définition (CUTES, Cutaneous Toxicity Extent and Severity) a été proposée afin de prendre également en compte l'étendue des lésions. Étant donné que les lésions étaient très fréquemment de même grade avec les deux classifications, la classification CUTES n'a été que peu utilisée (FLYNN *et al.*, 2007).

Les effets secondaires sont locaux et différent donc selon la zone d'irradiation. Ces effets sont présentés, selon l'organe atteint, dans les Tableaux 1 et 2 en annexe. Les effets

secondaires associés au traitement de chaque pathologie seront détaillés en parallèle de l'étude de ces pathologies.

ii. Effets secondaires précoces

La manifestation de ces effets précoces va dépendre de la dose totale administrée (et seront donc moins marqués dans des protocoles à visée palliative) mais aussi de la durée pendant laquelle cette dose sera distribuée. Ces effets précoces apparaissent généralement pendant le protocole de radiothérapie, une à deux semaines après son initiation. Ces effets sont observés localement, notamment au niveau de la peau et des muqueuses (tissus à développement rapide) et se traduisent par une inflammation du derme et des muqueuses. L'inflammation peut se traduire par de l'érythème mais peut également s'avérer plus grave, jusqu'à une desquamation humide et une nécrose pouvant motiver l'arrêt du protocole.

La plupart des effets précoces se résoudront en 2 à 4 semaines avec un traitement adapté (FEINMHEL *et al.*, 2021).

iii. Effets secondaires tardifs

Les effets tardifs, n'ont pas tendance à affecter les mêmes tissus que les effets précoces. Ainsi, il est possible d'observer une atteinte des os, des nerfs, du cœur, des muscles, des poumons, des reins... (tissus qui prolifèrent lentement). Cette toxicité est plus grave que lors de la manifestation des effets précoces mais elle est également plus rare. Ces effets apparaissent à partir de 6 mois après la radiothérapie ou plus tardivement. Les effets tardifs peuvent être graves, voire mortels, et ils ne s'améliorent généralement pas une fois qu'ils se produisent. La dose de rayonnement administrée est adaptée à la zone traitée, de sorte que le risque d'effets tardifs graves soit inférieur à 5 % (1 % pour le cerveau et la moelle épinière) (FEINMEHL *et al.*, 2021). Ils sont très divers et dépendent de la zone irradiée. L'objectif du radiothérapeute sera de délivrer une dose maximale de rayons tout en limitant ces effets tardifs.

iv. Radio-induction tumorale

La radio-induction tumorale est bien décrite et crainte en médecine humaine, bien qu'elle reste rare. En médecine vétérinaire, l'impact de cet effet secondaire est d'importance

moindre. En effet, la radio-induction tumorale se produit plusieurs années après le traitement. Étant donné l'espérance de vie moindre des animaux de compagnie et leur âge déjà avancé lorsqu'ils reçoivent le traitement, la radio-induction tumorale n'a pas le temps de se produire.

Bien que les techniques de radiothérapie soient de plus en plus précises dans la délivrance des rayons et la préservation des tissus sains adjacents, une partie de ces cellules saines reçoivent des irradiations. La dose délivrée à ces cellules est plus faible et n'induit pas nécessairement de dommages létaux au niveau de leur ADN. Les dommages causés les maintiennent en sénescence. Cependant, certaines de ces cellules sénescents entrent à nouveau dans le processus de multiplication, elles portent des mutations qui n'étaient pas présentes dans le patrimoine génétique de leurs ancêtres sénescents ou pré-irradiation et montrent des capacités à envahir leur environnement semblables à celles de cellules cancéreuses (GOY *et al.*, 2022).

Le traitement par radiothérapie, bien qu'il présente des risques d'induction de toxicité sur les tissus sains, possède un pouvoir thérapeutique certain, seul ou en association à d'autres traitements anti-cancéreux (chirurgie, chimiothérapie, immunothérapie). La délivrance du rayonnement ionisant peut se faire selon plusieurs modalités en fonction de la localisation et des propriétés du tissu à irradier.

II. Diversité des traitements de radiothérapie : radiothérapie métabolique, curiethérapie, radiothérapie externe

1. La radiothérapie métabolique

La radiothérapie métabolique consiste à irradier des cibles tumorales au moyen de médicaments radioactifs. L'application principale en médecine humaine et vétérinaire est l'irathérapie, qui consiste en l'administration d'iode 131 radioactif.

L'iode 131 est administré par voie orale ou sous cutanée aux patients selon les facilités d'approvisionnement (COSFORD *et al.*, 2021). L'isotope radioactif est ensuite absorbé et rejoint le compartiment sanguin où il est activement capté par les thyrocytes de la même façon que l'isotope stable.

L'iode 131 se désintègre avec une demi-vie de 8 jours. La désintégration s'accompagne de l'émission de rayonnement gamma et d'électrons. L'émission d'électrons est responsable de 80% des dommages tissulaires et ces derniers parcourent au maximum 2mm à partir du point de désintégration. Les dommages sont donc très majoritairement restreints aux cellules thyroïdiennes et les structures alentours (notamment les glandes parathyroïdes) sont préservées. (PETERSON, 2006)

De plus, dans le cadre d'une hyperthyroïdie avec développement d'un adénome ou adénocarcinome sécrétant, le tissu thyroïdien sain est inhibé par rétrocontrôle en lien avec l'excès d'hormones thyroïdiennes T3 et T4 circulantes. Ainsi, les thyrocytes normaux, inactifs, n'absorbent pas l'iode radioactif circulant et sont préservés du traitement de radiothérapie.

Contrairement aux autres techniques de radiothérapie, la radiothérapie métabolique ne nécessite pas d'anesthésie générale ce qui permet de s'affranchir du risque anesthésique plutôt élevé des animaux âgés. Ce risque anesthésique peut s'avérer particulièrement élevé chez les patients hyperthyroïdiens en lien avec les pathologies cardiaques fréquemment concomitantes (cardiomyopathies hypertrophiques induites par l'excès d'hormones thyroïdiennes, qui peuvent ou non rétrocéder après contrôle hormonal de la maladie précédent la radiothérapie).

D'autres applications se sont développées en médecine humaine dans le traitement de la douleur secondaire à des métastases osseuses (avec par exemple l'administration de radium 223, de samarium 153 ou de strontium 89 particulièrement bien captés par ces cellules tumorales métastatiques) (AUPEE *et al.*, 2021). Ces thérapies sont basées sur le même fonctionnement (incapacité des cellules à différencier l'atome radioactif du substrat initialement absorbé) et pourraient également représenter des pistes à exploiter en médecine vétérinaire.

2. La radiothérapie interne, brachythérapie ou curiethérapie

La curiethérapie est une forme spécifique de radiothérapie utilisée pour traiter le cancer. Elle consiste à placer des sources radioactives scellées directement dans ou à côté de la tumeur à traiter, soit directement, soit au moyen de cathéters. La source radioactive est

délivrée soit au sein de la tumeur (curiethérapie interstitielle) soit très près de la tumeur (plésiothérapie) (CHARGARI *et al.*, 2021).

Différents radio-isotopes aux propriétés spécifiques en termes de demi-vie et d'énergie peuvent être utilisés ; le plus couramment utilisé en curiethérapie vétérinaire moderne est l'iridium-192.

La dose totale peut être délivrée par une irradiation continue à faible débit de dose, par des impulsions de faible intensité répétées toutes les heures pendant quelques jours (irradiation à débit de dose pulsé) ou plus fréquemment par quelques fractions délivrant à chaque fois des doses élevées (irradiation à haut débit de dose). Lors de curiethérapie à bas débit de dose, les fils d'iridium sont placés dans le tissu sous-cutané et restent en place en moyenne 4 jours pour délivrer environ 60 Gy. Pour des contraintes de radioprotection, cette technique impose une hospitalisation dans une structure adaptée durant ce délai. Actuellement, elle n'est plus pratiquée en France en médecine vétérinaire (SERRES *et al.*, 2010).

Lors de curiethérapie à haut débit de dose, la source d'iridium 192 circule, pour une durée de quelques secondes à quelques minutes, dans des cathéters mis en place préalablement (idéalement en phase peropératoire) sur ou à proximité du site tumoral. La zone irradiée est déterminée par un logiciel, à partir d'un examen d'imagerie (le plus souvent un scanner) réalisé après la pose des cathéters. Les zones "à traiter" et celles "à protéger" sont ainsi déterminées. L'irradiation est locale et épargne au maximum les tissus sains environnants, ce qui permet de délivrer la dose totale en quatre à sept fractions selon la nature histologique de la tumeur, avec des intervalles de 12 à 24 heures entre deux doses consécutives. Le traitement complet s'étend sur moins de 2 semaines, à l'issue desquelles les cathéters sont retirés. De plus, la source n'étant pas laissée en place en permanence, il n'existe pas de contrainte de radioprotection pour l'hospitalisation de l'animal. (SERRES *et al.*, 2010)

En plus des cathéters implantés au sein des tissus, d'autres applicateurs ont été développés et permettent de délivrer une irradiation dans différentes cavités. La plupart de ces dispositifs peuvent relever d'applications vétérinaires. Par exemple, des sondes urinaires permettent de réaliser l'irradiation curative de lésions vésicales de carcinomes transitionnels

opérés pour lesquels un risque élevé de récurrence est présent, en épargnant au maximum les tissus environnants (notamment le côlon) (SERRES *et al.*, 2010)

Une spécificité de la curiethérapie est qu'il y a une chute de dose rapide à distance des sources, limitant l'exposition à la dose des tissus environnants.

De plus, il n'y a pas besoin de marges d'incertitude supplémentaires autour du volume cible clinique. En effet, si la tumeur bouge pendant la procédure de radiothérapie, la source de rayonnement bouge également.

Le traitement peut être administré en quelques jours par rapport aux schémas de radiothérapie fractionnée prolongée, ce qui est cliniquement pertinent dans les tumeurs proliférantes pour réduire la durée globale du traitement, améliorant ainsi le contrôle local en limitant le repeuplement tumoral. (CHAGARI *et al.*, 2018)

Des études dosimétriques ont confirmé que la curiethérapie était un outil optimal dans le cadre de l'utilisation des rayonnements pour atteindre des doses tumorales élevées tout en diminuant la dose aux organes à risque. (OTAHAL *et al.*, 2014)

3. La radiothérapie externe, téléthérapie

i. Radiothérapie orthovoltage

La radiothérapie orthovoltage est réalisée à l'aide d'un tube linéaire à rayons X. Ces tubes sont similaires à ceux utilisés dans la radiographie diagnostic, à la différence qu'une tension supérieure est appliquée entre les deux électrodes générant par conséquent des rayons X d'énergie supérieure (de l'ordre de 150 à 300 keV) (HILL *et al.*, 2014).

L'énergie associée aux rayons émis est directement corrélée à leur capacité de pénétration des tissus. Ainsi, les appareils orthovoltage, aussi appelés appareil de basse énergie, émettent des rayons faiblement pénétrants (HILLS *et al.*, 2014). Leur utilisation à l'heure actuelle en médecine humaine se limite au traitement des petites tumeurs cutanées. En médecine vétérinaire, elle est encore répandue en raison des coûts moindres que représentent son fonctionnement et présente des résultats satisfaisants sur le contrôle tumoral bien qu'elle puisse être associée à davantage d'effets secondaires (notamment cutanés) (SEO *et al.*, 2018).

De la même façon que pour la curiethérapie, la dose totale est délivrée en plusieurs en plusieurs fractions dans le cadre de la téléthérapie. Des effets du fractionnement (résumés sous le nom des « 4R » : réparation, repeuplement, réoxygénation, redistribution) sont observés in vitro et ont démontré que la survie cellulaire qui résulte du fractionnement peut être modélisée mathématiquement. Le modèle prédit que pour une dose de rayonnement donnée, l'administration de doses fractionnées importantes est associée à un risque plus élevé de toxicité grave que si la dose est administrée en plusieurs fractions plus petites. Cela est particulièrement vrai dans certains tissus normaux « à réponse tardive », tels que la moelle épinière, le cœur, les os et les nerfs périphériques. La réparation des lésions sublétales et le repeuplement des cellules entre les fractions protègent les tissus normaux. De plus, entre les fractions, la réoxygénation de la tumeur précédemment hypoxique et la redistribution des cellules tumorales survivantes vers des phases plus sensibles du cycle cellulaire améliorent le contrôle de la tumeur (NOLAN et GIEGER, 2019).

ii. Radiothérapie mégavoltage

La radiothérapie mégavoltage est réalisée avec un accélérateur linéaire de particules (des électrons), ou appareil de haute énergie. Ces électrons sont émis par le chauffage d'un filament dans un canon à électrons. Un système utilisant des ondes électromagnétiques de fréquences élevées (voisines de 3000 MHz) permet d'accélérer ces électrons jusqu'à des énergies très élevées (jusqu'à 25 MeV, bien au-delà des doses thérapeutiques utilisées en médecine vétérinaire) à travers un tube linéaire (VAN OYSTAEYEN, 2014).

Le faisceau d'électrons qui en résulte peut soit être utilisé, après passage au travers de diffuseurs en plomb, pour traiter des lésions superficielles (on parle alors de radiothérapie particulaire), soit frapper une cible (tungstène) produisant ainsi des rayons X (ie des photons) qui pourront traiter des tumeurs plus profondes (VAN OYSTAEYEN, 2014).

La radiothérapie par photons est la plus utilisée. Depuis son apparition, les technologies se sont considérablement développées.

La radiothérapie conformationnelle consiste à délimiter le volume-cible de façon très précise, afin de n'irradier qu'au minimum les tissus sains alentour. La définition du volume-cible est établie informatiquement à partir d'un examen scanner préalable, permettant

d'accroître la précision du traitement. Ce volume se doit de prendre en compte une marge correspondant à l'extension microscopique de la tumeur ainsi qu'une seconde marge correspondant aux mouvements inter et intra-fractionnel de la tumeur (NOLAN et GIEGER 2019).

Par la suite, la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité s'est implantée. La modulation d'intensité est une fonctionnalité qui permet une variation des doses de rayons pendant le déroulement de la séance d'irradiation. Le radiothérapeute fixe des objectifs de doses à la tumeur et des contraintes de dose à différents organes et le logiciel adapte la délivrance des rayons en fonction. Il est alors possible de traiter des tumeurs de forme complexe et de préserver davantage les organes de voisinage. Cette technique utilise des faisceaux d'intensité différente dans un même champ afin de mieux répartir les doses délivrées. Le terme de modulation d'intensité correspond en réalité à une modulation de la fluence au cours de la séance, c'est-à-dire, de la quantité d'énergie délivrée (ie de photons) par unité d'aire (LEE *et al.*, 2015). Elle nécessite un accélérateur classique équipé secondairement avec un collimateur multilames équipé d'un système d'imagerie embarquée. Il existe également des accélérateurs initialement conçus pour la réalisation de radiothérapie conformationnelle à modulation d'intensité.

Plus récemment, l'arc-thérapie (ou VMAT pour Volumetric Modulated Arc Therapy) et la tomothérapie ont commencé à être utilisées en médecine humaine et vétérinaire. L'arc-thérapie et la tomothérapie consistent en une irradiation respectivement rotationnelle et héliocoïdale (SERVAGI-VERNAT, 2014). Elles permettent de délivrer des faisceaux modulés en fluence sur un ou deux arcs grâce à la fois à la variation du débit de dose, de la vitesse de rotation du bras de l'accélérateur et de la collimation dynamique du faisceau (DEJEAN *et al.*, 2010). Durant le traitement, l'appareil tourne autour du patient, permettant ainsi d'irradier de façon optimale la tumeur tout en protégeant les autres organes. Concernant la tomothérapie, cette technique consiste à coupler un scanner et un petit accélérateur de moyenne énergie qui tourne autour du patient pendant que la table de radiologie se déplace longitudinalement. Cette technique permet de réaliser un scanner en mode hélicoïdal ce qui permet d'assurer, en permanence, avant chaque irradiation de la bonne position du volume-cible (DEJEAN *et al.*, 2010).

Enfin, la radiothérapie stéréotaxique, la plus récente, a été utilisée pour la première fois au début des années 2000. Initialement développée pour le traitement de tumeurs intracrâniennes, ses indications se sont considérablement étendues, notamment dans des situations de ré-irradiation nécessitant une précision extrême (DUNFIELD *et al.*, 2018 ; BAZURE *et al.*, 2018). C'est un accélérateur linéaire miniaturisé fixé à un bras robotisé piloté par ordinateur qui permet la délivrance des rayons selon de multiples mini-faisceaux et une précision infra-millimétrique. En lien avec cette précision remarquable, des doses plus importantes peuvent être administrées et améliorer la réponse au traitement (MASSABEAU et KHALIFAL 2019). On distingue au sein de la radiothérapie stéréotaxique la radiochirurgie stéréotaxique qui fait référence à un protocole à fraction unique, souvent limité à une cible dans le système nerveux central (SNC) et la radiothérapie stéréotaxique corporelle qui désigne le traitement d'une cible autre que le SNC (NOLAN et GIEGER 2019).

iii. L'hadronthérapie

L'hadronthérapie est également une technique de radiothérapie externe utilisant un accélérateur de particules. Cependant, son fonctionnement ne repose pas sur l'émission de rayons X mais d'hadrons, notamment des protons (protonthérapie) et des ions carbonés (carbonethérapie). Cette technique innovante est plus précise, limitant les dommages aux cellules saines alentours, et s'est avérée efficace dans le traitement de certaines tumeurs radiorésistantes (BETTHAYEB, 2018). Cependant, l'utilisation de l'hadronthérapie nécessite en contrepartie un contrôle plus efficace du tir utilisant des moyens onéreux ou encore au stade d'étude préclinique. Elle n'est actuellement pas utilisée en médecine vétérinaire à notre connaissance.

La radiothérapie représente donc à elle seule différents traitements administrables à nos animaux de compagnie. De nombreuses utilisations de la radiothérapie sont récentes mais la compréhension du contrôle tumorale par la mort cellulaire induite par la radioactivité et son intérêt thérapeutique est ancienne et donc bien étudiée, y compris en médecine vétérinaire. De nombreuses études ont été menées pour déterminer les intérêts de la radiothérapie sur un grand nombre de pathologies animales, principalement tumorales.

iv. La téléthérapie en médecine vétérinaire : usage passé, présent et futur

- a) Évolution des pratiques de radiothérapie vétérinaire au cours des 40 dernières années

La téléthérapie vétérinaire intéresse de plus en plus la communauté scientifique. Au cours des 40 dernières années, le nombre d'articles publiés a considérablement augmenté. Les machines suscitant l'intérêt des auteurs ont également évolué. L'appareil de téléthérapie le plus couramment utilisé a changé au cours des quatre dernières décennies. Les appareils à orthovoltage ont été progressivement éliminés à la faveur des appareils mégavoltage. Au début des années 2000, les appareils à cobalt ont suscité un fort intérêt qui s'est rapidement dissipé à mesure que les auteurs publiaient au sujet des accélérateurs linéaires, devenant la modalité de traitement par téléthérapie la plus courante en médecine vétérinaire (KOICHI, 2018).

- b) Importance de la radiothérapie vétérinaire pour la recherche en médecine humaine

Dans de nombreux domaines la recherche sur les animaux permet de tester de nouvelles théories ou traitements avant d'impliquer des patients humains. Des études sur la radiothérapie ont été menées sur des rongeurs et poissons mais bien que ceux-ci soient irradiés avec des machines de plus en plus sophistiquées, il ne s'agit pas d'accélérateurs linéaires standards de clinique humaine comme dans le cas des animaux de compagnie.

Les cancers spontanés des chiens et les études menées sur ceux-ci servent de modèles pour la recherche sur les cancers humains et leurs traitements. En effet, nombre de cancers canins présentent des similitudes frappantes avec les maladies humaines équivalentes sur le plan clinique et histologique mais également au niveau moléculaire et génomique. Par exemple, le déséquilibre génomique induisant l'ostéosarcome dans les deux espèces est similaire. De même, non seulement des similitudes ont été observées entre le gliome canin et humain mais il a également été établi que le processus de gliomagenèse était bien conservé chez les mammifères. Les traitements par radiothérapie du chien servent également de modèles à la médecine humaine car les gènes impliqués dans la réponse aux dommages de l'ADN sont hautement homologues, impliquant que les mécanismes de réparation de l'ADN soient hautement conservés (NOLAN *et al.*, 2019).

De plus, une forte similarité dans l'anatomie des deux espèces a permis la réalisation d'expériences avec des tailles de champs de rayonnement et des cibles similaires (NOLAN *et al.*, 2019).

Enfin, le système immunitaire du chien a été assez bien caractérisé et présente une grande homologie avec celui de l'homme. Ces similitudes font des chiens un bon modèle dans la prise en charge multimodale des patients humains par radiothérapie et immunothérapie (FELSBURG, 2002).

Les études de radiobiologie portant sur différents schémas de dosage et de fractionnement, la dosimétrie *in vivo* et les essais de nouveaux agents de sensibilisation aux rayonnements sur les animaux de compagnie sont actuellement les plus suivis pour améliorer les traitements en médecine humaine (ALDER et EASTON, 2005).

Globalement, les études menées sur les chiens permettent des avancées en médecine humaine selon un schéma répétable. Dans un premier temps, des observations sont faites sur des chiens (comme également sur des souris) recevant un traitement anti-cancéreux et permettent d'émettre des hypothèses. Ensuite, des études peuvent être réalisées dans des modèles pré-cliniques plus conventionnels. Enfin, les nouvelles thérapies ou thérapies corrigées peuvent être testées chez les chiens et fournir des preuves de sécurité et d'efficacité clinique avant de passer aux essais cliniques de phase précoce chez l'homme (MAK *et al.*, 2014).

Le modèle canin présente cependant des limites qui doivent être prises en compte. Premièrement, l'accès aux données sur les résultats cliniques et les tissus cancéreux canins est limité. A l'heure actuelle, il n'existe pas de registre du cancer canin, peu de lignées cellulaires cancéreuses canines ont été validées et très peu de banques de tissus cancéreux canins bien conservés existent (VODTVEDT *et al.*, 2012). Deuxièmement, bien que l'anatomie des chiens soit plus proche de l'anatomie humaine que celle des rongeurs ou poissons, il convient de noter que de nombreux chiens de compagnie restent très éloignés de la morpho-anatomie d'un adulte moyen. Enfin, bien que les tumeurs canines spontanées soient similaires aux tumeurs humaines, des différences notables ont déjà été mises en évidence concernant l'origine

cellulaire de la tumeur ou les mutations en cause (PROUTEAU et ANDRE, 2019 ; GROLL *et al.*, 2021).

c) Perspectives d'évolution de la radiothérapie vétérinaire

La radiothérapie stéréotaxique n'est pas disponible à l'heure actuelle en médecine vétérinaire en France. Comme nous l'évoquions dans la présentation de la téléthérapie, l'avantage majeur de la radiothérapie stéréotaxique est sa précision inframillimétrique permettant la délivrance de fortes doses par fraction en épargnant le tissu sain avoisinant et ainsi la durée totale de traitement peut être raccourcie (en général 5 séances sont nécessaires).

Les doses utilisées à chaque fraction de radiothérapie stéréotaxique sont de l'ordre de 6 à 9 Gy (contre 2,5 à 3 Gy généralement en radiothérapie classique). C'est notamment à ces doses qu'ont été observés l'apoptose induite par les céramides, bien que son importance dans la réponse à la radiothérapie soit remise en question (MODING *et al.*, 2015). De plus, l'exposition de tumeurs de rongeurs à des doses supérieures ou égales à 10 Gy a montré une destruction cellulaire et un dysfonctionnement vasculaire majorés par rapport aux doses inférieures. Enfin, l'ampleur de la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T est également modulée par la dose délivrée par fraction et une dose immunogène optimale a pu être décrite. Des données précliniques indiquent que les effets systémiques de l'irradiation localisée avec une ou plusieurs doses de 8 Gy améliorent les résultats par rapport à une dose de 20 Gy ou de moins de 8 Gy (VANPOUILLE-BOX *et al.*, 2017).

Une meilleure maîtrise de la radiothérapie stéréotaxique est nécessaire pour qu'elle puisse être utilisée en toute sécurité et efficacité. En effet, peu d'études comparant les résultats obtenus par radiothérapie conventionnelle fractionnée et par radiothérapie stéréotaxique sont disponibles et les résultats obtenus sont fréquemment contradictoires. De même, plusieurs études s'intéressant à des tumeurs similaires traitées par radiothérapie stéréotaxique montrent des résultats très différents. En effet, le faible nombre de cas décrits dans la littérature (avec de possibles caractéristiques tumorales différentes) et les différences entre les protocoles utilisés sont sources de variabilité (NOLAN et GIEGER, 2019). De plus, de nombreuses incertitudes persistent concernant les effets secondaires et leur fréquence d'apparition (NOLAN et GIEGER, 2019). Il convient donc de s'interroger sur la pertinence du traitement dans le cas de

tumeurs à évolution lente ou n'altérant pas la qualité de vie de l'animal. De plus, l'équipement d'une machine de radiothérapie conformationnelle à modulation d'intensité n'est pas le seul prérequis à l'utilisation de radiothérapie stéréotaxique. En effet, des limites de précision plus strictes existent pour l'imagerie, les indicateurs de positions et de coïncidence des isocentres mécaniques et de rayonnement (KLEIN *et al.*, 2009). Des caractéristiques anatomiques supplémentaires sont également à prendre en compte (par exemple, le chiasma optique doit être pris en compte et contourné en radiochirurgie stéréotaxique, contrairement à la radiothérapie conventionnelle).

III. Indications thérapeutiques de la téléthérapie en médecine vétérinaire : oncologie et maladies inflammatoires chroniques

Les indications thérapeutiques de la téléthérapie en médecine vétérinaire sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous.

Indication	Protocole	Médiane de survie avec radiothérapie	Médiane de survie sans radiothérapie	Remarques
Méningiome	IMRT : 12 à 20 fractions de 2,5 à 4Gy Stéréotaxique : 3 à 6 fractions de 6 à 8Gy	540 – 900 jours (avec chirurgie)	120 – 210 jours (avec chirurgie seule)	
Gliome	44 à 48Gy en 12 à 16 fractions	326 jours	138 jours (avec chimiothérapie) 35 jours (avec traitement symptomatique)	
Adénome hypophysaire chien		1405 jours	551 jours	Guérison endocrinologique non satisfaisante
Adénome hypophysaire chat		IMRT : 508 – 840 jours Stéréotaxique : 1072 jours	Chirurgie (si réalisable) : 1347 jours	Rémission du diabète dans 92% des cas avec chirurgie contre 32% avec radiothérapie
Tumeurs intranasales (fréquemment carcinomes)	IMRT : 45 à 50Gy en 15 à 20 fractions Stéréotaxique : 3 fractions de 9 à 10Gy ou fraction unique de 20Gy Curiothérapie (carcinome épidermoïde truffe)	8 à 20 mois (absence de différence avec ou sans chirurgie et entre IMRT et radiothérapie stéréotaxique)	3 à 6 mois (sans traitement ou avec chirurgie)	Taux de récurrence élevé. Effets secondaires dans 77% des cas (complications majeures rares) Couplage à la chimiothérapie en cas de stade II (ostéolyse ou atteinte sinusale) ou III (atteinte orbitaire ou cérébrale).
Ostéosarcome appendiculaire	IMRT : 48 à 57Gy en 19 fractions Stéréotaxique : fraction unique de 20 à 30Gy	IMRT : 209 jours Irradiation peropératoire : 586 jours Stéréotaxique : 363 jours	30 à 90 jours (sans traitement) 103 à 175 jours (avec chirurgie) 235 à 366 jours (avec chirurgie + chimiothérapie)	Complication : fracture pathologique (plus fréquente en radiothérapie stéréotaxique)

Indication	Protocole	Médiane de survie avec radiothérapie	Médiane de survie sans radiothérapie	Remarques
Tumeurs buccales	- Carcinome épidermoïde : 14 fractions de 3,5 Gy	- Epulis acanthomateux (indication : impossibilité de retrait en marges saines) : guérison - Carcinome épidermoïde : 163 jours (moyenne de survie 319 jours) - Mélanome : 363 jours (avec chimiothérapie adjuvante) - Fibrosarcome : 16 à 24 mois (avec chirurgie)	- Carcinome épidermoïde : 5,5 à 7,5 mois (avec chirurgie)	Piste thérapeutique mélanome : traitement par hyperthermie locale + vaccin intra-tumoral En cas de fibrosarcome non résecable, envisager la radiothérapie stéréotaxique
Lymphome	2 fractions de 4Gy partie crâniale du corps et 2 fractions de 4Gy partie caudale à 4 semaines d'intervalle	18,7 mois (avec polychimiothérapie)	9 à 12 mois (avec polychimiothérapie)	
Carcinome transitionnel vésical	36 à 42Gy en 6 fractions	542 jours	70 à 234 jours	Envisager la chirurgie palliative en cas de dysurie/ténesme
Mastocytome	45 à 57Gy en 19 fractions	2056 jours (300-2340j)	1103 jours (188-2010j)	Envisager la radiothérapie pour les grades élevés y compris si exérèse en marges saines
Fibrosarcome	48Gy en 12 à 16 fractions	600 jours (forte variabilité selon qualité des marges d'exérèse)	16 à 128 semaines (avec chirurgie, selon indice mitotique)	L'irradiation préopératoire limite l'ensemencement métastatique durant la chirurgie
Arthrose	IMRT : 3 fractions de 2Gy Stéréotaxique : fraction unique de 10 Gy	356 jours (durée médiane de bénéfice) 418 jours (second protocole)		Possibilité de réitérer le protocole après réapparition de la douleur

Tableau 1 : Intérêt et diversité des traitements par radiothérapie en oncologie vétérinaire, synthèse effectuée par l'auteur à partir de l'analyse de la bibliographie proposée.

Partie II : Présentation et analyse stratégique : de nombreux intérêts et obstacles à l'utilisation de la radiothérapie en médecine vétérinaire et au CHUV

En premier temps, l'entreprise doit réaliser une analyse-diagnostic du marché et de la concurrence (analyse externe) et de l'entreprise (analyse interne). Ces données sont hiérarchisées dans un tableau de synthèse facilitant la lecture appelée matrice SWOT (Strength, Weakness, Opportunities, Threats) (BAYNAST *et al.*, 2017). Elle est présentée en synthèse de la Partie I.

I. Le marché vétérinaire : un secteur prometteur entre croissance et transformation

L'étude du marché dans lequel l'entreprise s'implante est une étape clé pour la réussite du projet.

Elle peut s'étudier selon quatre points de vue : l'étude globale de la demande, l'étude de connaissance des clients, l'étude de mesure d'indicateurs techniques afin de monitorer l'activité des entreprises au cours du temps ainsi que l'acceptabilité du service. (BAYNAST *et al.*, 2017)

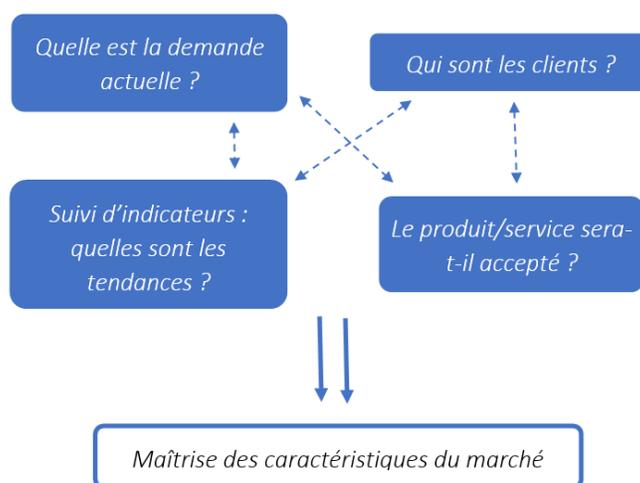


Figure 4 : Clés de l'étude d'un marché

1. Un chiffre d'affaires en hausse et résilient

i. Les chiffres du secteur vétérinaire animaux de compagnie

Le marché du soin vétérinaire est florissant. En effet, la variation du chiffre d'affaires des services vétérinaires en France observable sur la Figure 5 est positive depuis plusieurs années et la croissance s'intensifie même d'une année sur l'autre. In fine, entre 2000 et 2020, c'est une augmentation de 135% du chiffre d'affaires, avec des prévisions de croissance toujours importantes pour les années à venir.

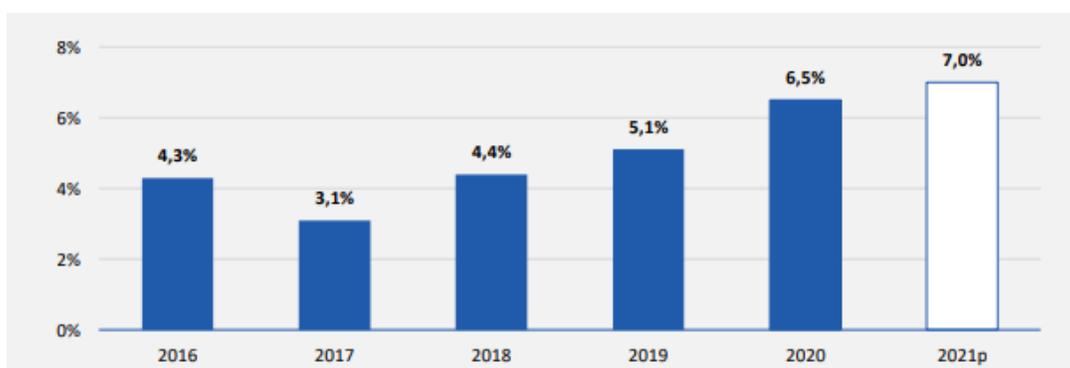


Figure 5 : Croissance annuelle du chiffre d'affaires des services vétérinaires (XERFI, 2020)

C'est aujourd'hui le secteur des animaux de compagnie qui occupe la première place en termes de nombre de vétérinaires puisque les concernés représentent près de 70% des vétérinaires inscrits à l'ordre comme illustré sur la Figure 6.

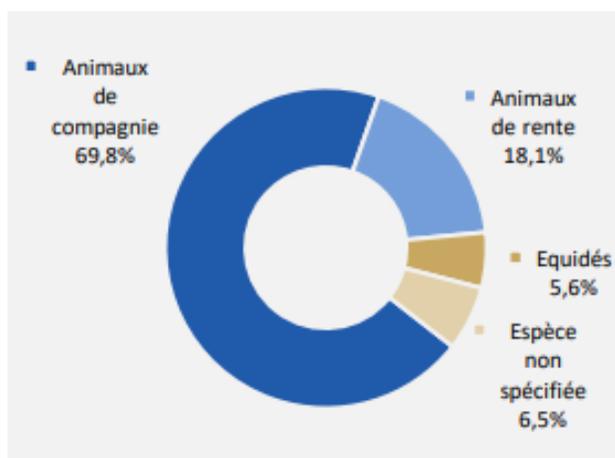


Figure 6 : Répartition des vétérinaires inscrits à l'Ordre par espèce soignée (XERFI, 2020)

C'est également la spécialité qui génère le plus gros chiffre d'affaires. En effet, on peut lire sur la Figure 7 que les soins aux chats constituent la première activité du secteur avec 31% des revenus, suivis des soins aux chiens qui représentent 28%. Le soin aux nouveaux animaux de compagnie (NAC) représente actuellement une part minoritaire des revenus vétérinaires (7%), mais les perspectives de ce secteur sont très prometteuses. La demande de soins de qualité pour ces animaux est grandissante ; des spécialistes des petits mammifères, oiseaux et reptiles ont d'ailleurs pu s'installer en pratique NAC exclusive et utiliser les mêmes technologies de pointe que sur les carnivores domestiques. Ceux-ci pourraient à l'avenir être également davantage concernés par la radiothérapie.

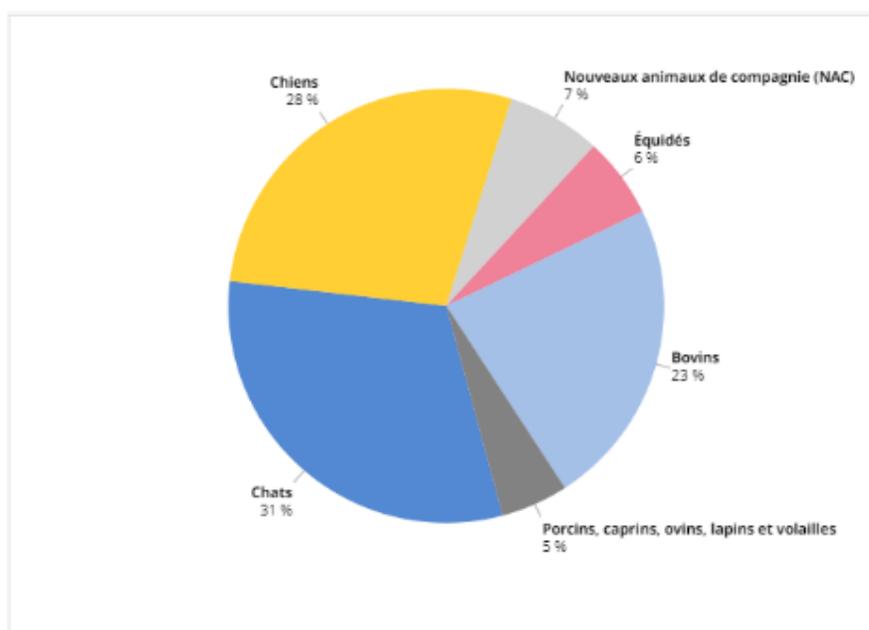


Figure 7 : Chiffre d'affaires des vétérinaires par spécialité en 2018 (XERFI, 2020)

iii. Les facteurs à l'origine de la bonne santé économique du secteur

Ce phénomène s'explique par différents facteurs. Premièrement, le nombre d'animaux de compagnie en France est en augmentation (Etude FACCO, 2020). On peut lire sur la Figure 8 que la popularité du chat dans les foyers français n'est plus à prouver, une croissance de près de 50% du nombre de chats a été observée entre 2008 et 2020 (15,1M contre 10,7M en 12 ans, ~4% par an).

En revanche, la population canine connaît parfois moins de succès auprès des Français (en lien avec des contraintes d'entretien plus importantes), celle-ci a alors connu une longue période de décroissance entre 2000 et 2014 (passant alors de 9 à 7,3M d'individus) mais la tendance semble s'inverser depuis 2016 et le nombre de chiens dans les foyers français atteint 7,63M en 2018, correspondant à une croissance de +5% (~2,5% par an).

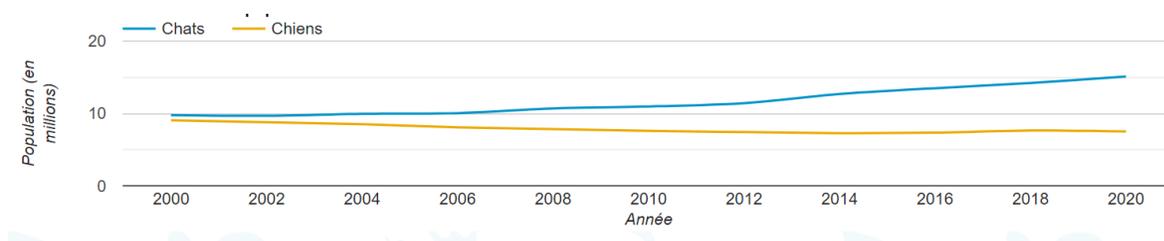


Figure 8 : Évolution de la population animale de compagnie entre 2000 et 2020 (FACCO, 2020)

Un deuxième facteur permet d'expliquer ce phénomène, il correspond à la vision moderne de l'animal. Le resserrement des liens a favorisé la médicalisation des animaux de compagnie. On observe donc logiquement, sur la Figure 9, que les dépenses sont à la hausse chaque année, avec des variations en volume¹ comprises entre +1,2 et +7,3% par an ces dix dernières années.

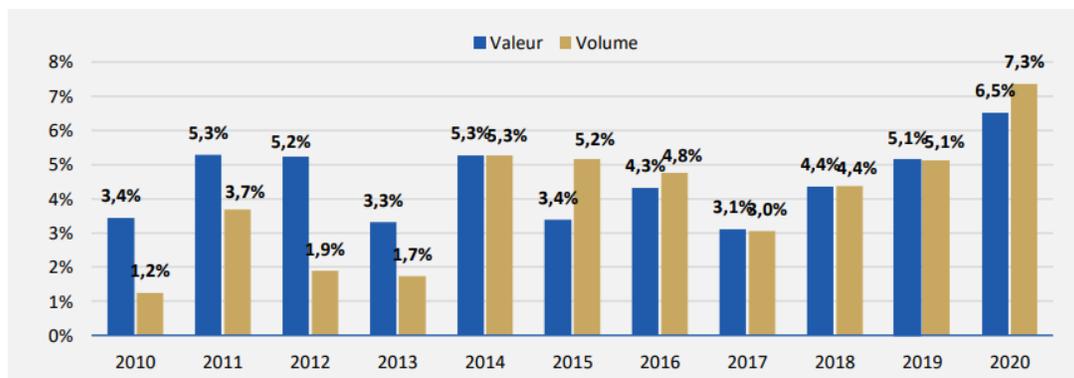


Figure 9 : Évolution des dépenses des ménages en service vétérinaire en 10 ans (XERFI, 2020)

¹ La quantification en volume supprime l'effet de l'inflation par rapport à la quantification en valeur, elle permet d'apprécier plus justement les variations des dépenses

iv. Potentiel de résistance aux périodes de difficultés économiques

Le marché vétérinaire est un secteur sécurisant. La possession d'animaux de compagnie est ancrée dans les mœurs dans le monde entier et ils occupent une place bien particulière dans la majorité des pays développés. Par exemple, en France, plus de deux tiers des propriétaires (68%) considèrent leur animal comme un membre de la famille (Sondage Ipsos, 2020). Ainsi, dans les périodes de crises économiques ou sanitaires où les budgets des ménages sont remaniés, les dépenses vétérinaires restent incompressibles malgré les baisses du pouvoir d'achat observées sur la Figure 10. On note cependant un ralentissement de la croissance des dépenses sur ces années.

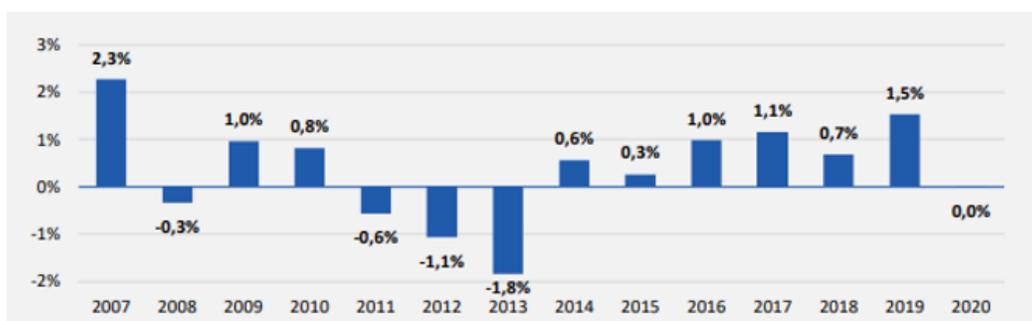


Figure 10 : Variations annuelles du pouvoir d'achat des ménages français (XERFI, 2020)

Nous dégageons donc des aspects clés des facteurs sociaux influençant le marché : les évolutions de mode de vie ont accordé au secteur AC (Animaux de Compagnies) une croissance d'années en années du chiffre d'affaires global du secteur (augmentation de la démographie ainsi que des dépenses par foyer, qui restent incompressibles face aux baisses de pouvoir d'achat).

2) L'oncologie vétérinaire : un service spécialisé répondant aux problématiques actuelles

i. La demande croissante d'une médecine de pointe par les propriétaires

Un autre point clé de l'analyse sociale est lié à l'évolution de la pratique vétérinaire pour des animaux qui ont une durée de vie et une valeur économique ou affective de plus en plus élevée, à l'origine de nouvelles exigences dans les soins prodigués.

Ainsi, le développement de la médecine vétérinaire spécialisée a commencé dans les années 60 aux Etats-Unis et dans les années 80 en Europe. Son développement selon les techniques, les maladies et les organes a permis un accroissement considérable de la puissance diagnostique et thérapeutique.

L'accès à ces consultations spécialisées ainsi que la présence d'un plateau technique élaboré et moderne font d'ailleurs aujourd'hui partie des nouvelles attentes stratégiques de la médecine vétérinaire identifiés par le groupe Taylor Nelson Sofres (DESCOURS, 2018)

Les consultations spécialisées sont en plein essor avec des croissances économiques annuelles à deux chiffres depuis plusieurs années. Compte tenu des investissements matériels nécessaires, les vétérinaires spécialistes se sont regroupés dans des centres de référentiel. Les CHV (Centre Hospitalier Vétérinaire) sont encore en nombre insuffisants face à la croissance exponentielle de la demande : on compte aujourd'hui une dizaine de CHV pour les animaux de compagnie en France alors que la profession vétérinaire et les assureurs considèrent qu'une cinquantaine de CHV devrait couvrir le territoire (Rapport CGAAER, 2018).

ii. L'importance de l'oncologie dans la médecine vétérinaire actuelle

L'oncologie, en médecine humaine ou vétérinaire, s'adresse principalement à une population vieillissante et s'ancre donc dans le contexte démographique animal actuel. En effet, l'espérance de vie des animaux de compagnie a suffisamment progressé grâce aux avancées de la médecine et de la nutrition vétérinaire pour que le cancer devienne une réelle problématique. Ainsi, entre 1996 et 2018, l'âge moyen de décès des chats a progressé de pratiquement quatre ans passant de 8 ans à 11,9 ans. L'âge moyen de décès des chiens a progressé également d'un an environ sur cette même période (11,8 ans à 12,7 ans) (Etude FACCO, 2018). Comme chez l'homme, le risque du cancer chez le chien augmente avec l'âge et jusqu'à 50 % des chiens âgés de plus de 10 ans développeront un cancer pendant le reste de leur vie.

On recense 4 à 6 millions de nouveaux cancers canins par an aux États-Unis, sur une population de moins de 90 millions, contre 1,8 million chez l'homme, sur une population d'environ 330 millions. Par la physiologie même de ces espèces, leur espérance de vie reste courte donc les générations se succèdent rapidement et c'est pourquoi l'incidence annuelle du

cancer chez les chiens est jusqu'à dix fois plus élevée que chez l'homme (CHIBUK *et al.*, 2021). De plus, des mutations de prédisposition au cancer concentrées dans de nombreuses races favorisent l'expression des cancers en plus de l'exposition aux agents cancérigènes de l'environnement.

3) Étude du contexte actuel : les facteurs influençant le recours aux médecines de pointe

i. L'effervescence des assurances animales

Le besoin d'une médecine de pointe épaulée par du matériel coûteux se répercute sur la facture du client qui peut atteindre plusieurs milliers d'euros pour les plus lourdes prises en charge. L'accessibilité à cette médecine « quoi qu'il en coûte » suit le développement des assurances santé qui est en plein essor en France, avec respectivement 80% et 200% de croissance annuelle des souscriptions pour les chiens et chats en 2020 (Enquête SantéVet, 2021). La pénétration du marché augmente avec 9% des propriétaires de chiens assurés et 6% pour les chats en 2020 et les projections donnent un taux de couverture de 20% des animaux de compagnie dans dix ans.

Ce marché florissant déjà évalué à 150 à 200 millions d'euros attire les courtiers en assurances ainsi que plus récemment la grande distribution et pourrait atteindre plus de 800 millions par an à moyen terme. Ces chiffres pourraient encore augmenter si la France suivait le chemin de l'Europe du Nord, et particulièrement de l'Angleterre ou de la Suède (80% des chiens et 70% des chats sont assurés en Suède, 30% au Royaume Uni). (Rapport CGAAER, 2018)

Afin d'améliorer l'accessibilité de l'offre spécialisée et en complément des assurances animales, des facilités de paiement sont fréquemment disponibles pour les propriétaires non assurés ou qui doivent avancer les frais vétérinaires. A travers des services bancaires qui se démocratisent dans les grandes structures et réseaux de cliniques, il est possible de régler en 3 ou 4 fois tout en assurant au prestataire la réception de la totalité de la somme due.

ii. Facteurs limitants

Bien que l'efficacité des traitements par radiothérapie fasse consensus dans la communauté scientifique qui s'y intéresse, le service s'adresse aux propriétaires qui sont souvent extérieurs au domaine médical. Une mécompréhension des enjeux et bénéfices du traitement est un frein majeur à son adoption, d'autant plus que son coût est élevé.

Le déroulement de la prise en charge est similaire à la médecine humaine : les propriétaires remarquent les premiers symptômes, consultent leur vétérinaire traitant qui selon son aisance avec le diagnostic et les options thérapeutiques va référer ses clients vers un centre plus complet et spécialisé. Or, les applications et intérêts de la radiothérapie sont apparus récemment dans les écoles vétérinaires, c'est pourquoi une partie des candidats à la radiothérapie n'atteindra pas notre centre.

Nous obtenons d'ores et déjà une belle vision d'ensemble de notre marché, synthétisée ci-dessous dans la Figure 11. Celle-ci suggère que le marché est favorable à l'arrivée de notre projet. L'acceptabilité de ce service innovant dans notre secteur géographique où il était absent aurait pu être évalué par un questionnement des concernés en consultation de cancérologie à Vetagro-sup. Il ne nous a cependant paru éthique d'échanger avec des propriétaires fragilisés par la maladie de leur animal à propos d'une option qui n'était pas disponible.

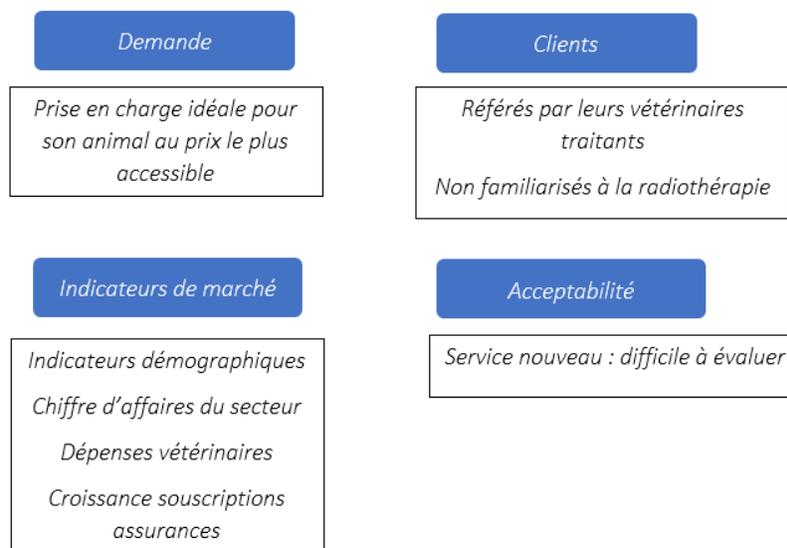


Figure 11 : Étude de marché

II. La radiothérapie : la technologie de pointe au service du praticien vétérinaire et de tout l'hôpital

Premièrement, la méthode PESTEL (GARETTE *et al.*, 2019) est la clé de l'analyse des opportunités et menaces inhérentes à l'environnement. Son nom est un acronyme de ses axes de développement.

Elle s'appuie donc sur six paramètres :

- Politique : analyse des politiques gouvernementales influençant le développement de l'activité.
- Economique : analyse des critères économiques concernant l'environnement de l'entreprise et de son activité.
- Socio-démographique : analyse de la population et de ses caractéristiques.
- Technologique : analyse des avancées technologiques disponibles liées au domaine d'activité.
- Environnemental : analyse des mesures gouvernementales écologiques, contraignantes ou favorisantes pour l'entreprise.
- Légal : analyse du cadre réglementaire.

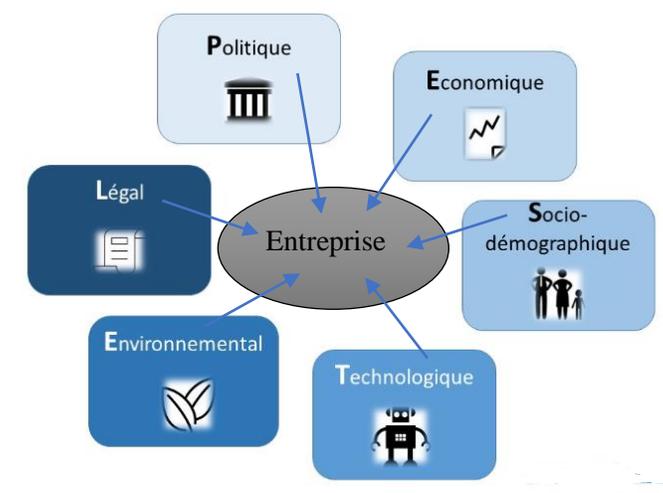


Figure 12 : Méthode PESTEL

1. La place de la radiothérapie dans l'arsenal thérapeutique en oncologie vétérinaire – Analyse socio-économique

En oncologie vétérinaire, le traitement choisi est spécifique à chaque patient. Il repose sur trois grandes lignes thérapeutiques : la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. Le choix du traitement ou de la combinaison de traitements (cas le plus fréquent) dépend des caractéristiques de la tumeur (grade, localisation, ...), du développement de la maladie (extension, généralisation), des caractéristiques de l'animal (état général) ainsi que des limites logistiques, financières et convictionnelles des propriétaires.

i. La chirurgie

La chirurgie reste le principal axe thérapeutique. C'est un traitement local qui vise à retirer l'intégralité (ou le maximum) de la tumeur initiale et des tissus secondairement infiltrés (ganglions lymphatiques...). Elle n'est cependant pas toujours envisageable, notamment à cause de la difficulté d'accès chirurgical. Elle n'est également pas suffisante dans le cas de généralisation du cancer avec disséminations de métastases ou de tumeurs très infiltrantes.

ii. La chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement médicamenteux antimitotique utilisé par voie systémique. Ses limites résident dans la sensibilité de la tumeur à ces médicaments (caractéristiques des cellules tumorales, vascularisation) et dans le contrôle de la qualité de vie du patient en lien avec les effets secondaires du traitement sur les cellules saines. Le coût de la prise en charge par chirurgie et chimiothérapie est fréquemment inférieur à la prise en charge par radiothérapie.

iii. La place actuelle de la radiothérapie

La radiothérapie est encore peu réalisée en médecine vétérinaire, notamment pour les machines les plus récentes et sophistiquées détaillées en §Partie I.II.2, alors qu'elle est utilisée dans près de 50% des cas de cancers en médecine humaine (BASKAR *et al*, 2012).

De plus, la radiothérapie, utilisée uniquement en oncologie dans la médecine vétérinaire, présente également des indications pour les pathologies inflammatoires chroniques

et douloureuses chez l'homme. Elle est notamment utilisée contre l'arthrose, maladie articulaire chronique également fréquente chez le chien. Elle a déjà démontré ces bénéfices chez le chien, par radiothérapie interne et externe sans qu'aucun effet secondaire précoce ou tardif n'ait été objectivé. Les traitements actuels restant imparfaits dans la prise en charge de l'arthrose chez le chien, la radiothérapie vétérinaire pourrait proposer une nouvelle option aux chiens qui n'ont pas répondu aux traitements standards.

En France, le manque de disponibilité du traitement est un frein majeur à son utilisation en plus du coût élevé relativement aux salaires moyens français. En effet, seuls 6 centres en France proposent une prise en charge par radiothérapie et ceux-ci sont encore très souvent incomplets, limitant le nombre d'animaux candidats.

De plus, il persiste encore dans l'opinion de nombreux propriétaires et de certains vétérinaires la fatalité des cancers ainsi que l'idée que pathologie cancéreuse et bonne qualité de vie (aussi bien avec que sans traitement) sont incompatibles. Ainsi, en plus des contraintes financières et logistiques, une part de la clientèle potentielle n'est pas désireuse d'accéder à ce service ou n'est pas correctement référée vers des vétérinaires oncologues.

2. Diversité des traitements relatifs à la radioactivité – Analyse technologique

Les différents moyens d'émettre des rayonnements ionisants induisant les dommages cellulaires sont présentés en §Partie I. II. Ces derniers, permis par les progrès technologiques, présentent de très nombreuses indications. L'amélioration pronostique associée à la radiothérapie a été largement documentée et pourrait induire la venue de nombreux patients dans la clinique équipée.

Bien qu'il existe encore probablement d'importantes innovations à venir qui pourraient être adoptées en médecine vétérinaire, la possibilité d'adapter les machines aux technologies les plus récentes (jusqu'à maintenant en tout cas) permet à la clinique équipée de rester concurrentielle en minimisant ses frais de réinvestissement.

3. Restrictions à l'utilisation de la radiothérapie : les contraintes réglementaires – Analyse légale

i. Les contraintes de construction

Afin de clôturer notre analyse PESTEL, il convient de développer l'aspect légal des traitements relatifs à la radioactivité. Ceux-ci peuvent être très dangereux pour les patients et manipulateurs, c'est pourquoi l'usage de la radiothérapie est très contrôlée et impose des contraintes réglementaires importantes se répercutant sur les coûts d'investissement.

Premièrement, le bâtiment abritant la source externe (orthovoltage ou mégavoltage) doit permettre le confinement des rayons émis. Les normes permettant l'isolement total de la machine vis-à-vis du milieu extérieur sont définies par l'Agence de Sécurité Nucléaire en fonction de la machine utilisée.

Afin d'accueillir une machine orthovoltage, le bunker doit répondre à la norme NF15.160 de mars 2018. Comme illustré sur la Figure 13, les murs doivent être en béton et, dans l'hypothèse que tous les rayons primaires sont émis en direction du sol, leur épaisseur doit être comprise entre 29 et 37 cm selon leur emplacement vis-à-vis de l'émetteur de rayons. L'entrée dans le bunker se fait par une porte plombée contenant 2 mm d'équivalent plomb. Un dosimètre d'ambiance placé à l'entrée du bunker permet de vérifier l'efficacité de la construction. Au-dessus, une épaisseur de 24 cm de béton et de 2 mm de plomb est nécessaire. Concernant le sol, une dalle en béton de 25 cm d'épaisseur est recommandée. Une double signalisation mise sous tension/émission ainsi qu'un contacteur de porte permettent d'avertir et protéger les manipulateurs durant l'émission des rayons. Un rapport de conformité DC0591 devra être rédigé avec la visite d'un organisme vérificateur accrédité avant la première mise en service.

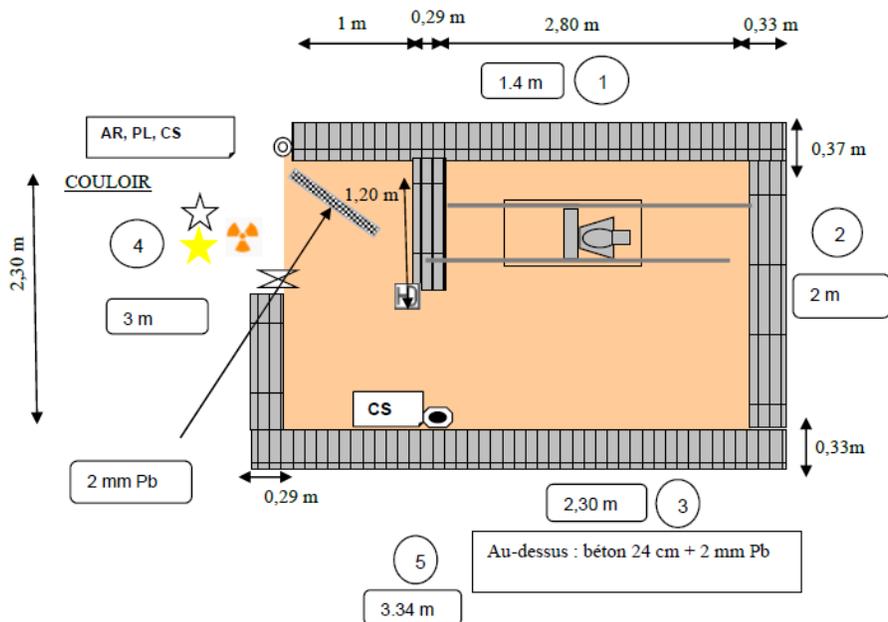


Figure 13 : Bunker pour orthovoltage 300kV (ROY, 2022)

Pour un accélérateur linéaire de particules, les contraintes liées aux matériaux et épaisseurs des murs sont plus strictes. Celles-ci sont déterminées par des calculs complexes réalisés par le fournisseur de l'appareil ou l'IRSN (Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire). Des données de bases sont disponibles sur le site de l'IRSN, tout bunker accueillant un accélérateur de particules doit être construit avec une épaisseur de béton de haute densité pour les murs et la dalle supérieure. La porte blindée doit contenir une épaisseur de plomb et de paraffine. Les attentes liées à la qualité du béton utilisé imposent que le projet soit réalisé par un professionnel dans le secteur nucléaire et non un professionnel en bâtiment, c'est également le fournisseur qui gérera cet aspect du projet, c'est pourquoi les mesures ne sont pas encore disponibles. Un rapport de conformité sera également rédigé et une visite par un organisme accrédité permettra ou non la première mise en service.

ii. Les contraintes liées aux personnes

Deuxièmement, le personnel en charge du fonctionnement du service doit démontrer qu'il est capable d'assurer la sûreté nucléaire. Pour cela, la réglementation actuelle impose la détention du CAMARI (Certificat d'Aptitude à Manipuler les Appareils de Radiologie Industrielle). Ce certificat est délivré par l'IRSN après la réussite d'une épreuve écrite, de la

rédaction d'un rapport d'activité après avoir pratiqué sous contrôle d'un tuteur et d'une épreuve orale. Le certificat est délivré pour une durée de 5 ans. La formation est également obligatoire pour le renouvellement du CAMARI. Ces arrêtés vont être remplacé d'ici fin 2022, les discussions sont en cours concernant les nouvelles obligations. Des équivalences sont possibles et étudiées au cas par cas par l'ASN. De manière générale, une formation plus longue et plus spécifique est nécessaire pour l'utilisation d'un accélérateur de particule que pour l'utilisation d'un appareil orthovoltage.

De plus, afin que le traitement soit délivré de manière optimale, le choix du protocole de radiothérapie et la planification de la délivrance de la dose sont à la charge d'un radiothérapeute vétérinaire, diplômé du collège européen ou américain de radiothérapie. Ce personnel qualifié est encore rare, ne permettant pas à chaque centre de radiothérapie d'avoir son radiothérapeute attitré (il n'y en a pas en France par exemple). Ils travaillent donc en télédiagnostic avec plusieurs cliniques.

L'analyse PESTEL de l'activité radiothérapie vétérinaire est synthétisée sur la Figure 14. Les contraintes liées à la sûreté nucléaire sont à la fois un enjeu légal et environnemental (confinement des rayons au sein du bunker et gestion des déchets radioactifs).

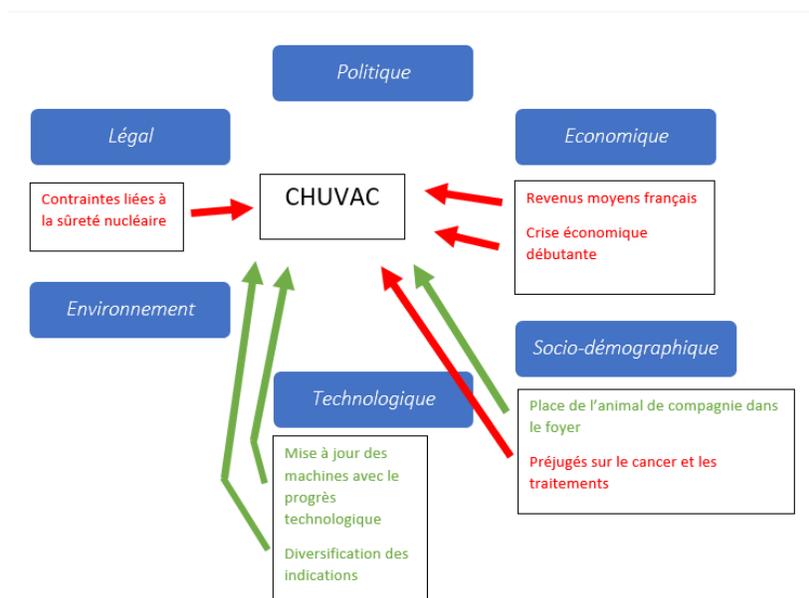


Figure 14 : Analyse PESTEL de l'activité radiothérapie vétérinaire, facteurs favorables en vert, défavorables en rouge

4. Mise en place d'un centre de radiothérapie au sein d'un CHV : une prestation au service de tout l'établissement

Afin d'assurer l'efficacité et de contrôler la survenue des effets secondaires, la précision de l'irradiation des tissus doit être millimétrique. Ceci est permis par la précision dans la délivrance des rayons, assurée par les améliorations des sources de rayons, mais également en amont par la visualisation précise de la morphologie de la tumeur et de ses rapports avec les tissus sains. Ce diagnostic est réalisé à l'aide d'un examen scanner ou IRM qui sont fréquemment disponibles dans les CHV (centre hospitalier vétérinaire). L'augmentation de la clientèle dans ces domaines d'activité est particulièrement intéressante car ces derniers assument de lourds investissements initiaux qu'il peut être difficile de rentabiliser.

Comme nous l'avons précédemment évoqué, le traitement par radiothérapie peut être utilisé en association pour parfaire la prise en charge. Il est fréquemment utilisé en bi ou trithérapie avec la chimiothérapie et la chirurgie. En effet, bien que des études récentes démontrent un effet systémique, la radiothérapie reste un traitement local et sera donc obligatoirement combinée à la chimiothérapie dans les cas de cancers disséminés. Elle est utilisée en combinaison de la chirurgie de façon néoadjuvante afin de faciliter l'accès chirurgical ou de façon adjuvante afin d'éliminer les cellules cancéreuses restantes dans le cas tumeurs infiltrantes. Ainsi, l'hôpital pouvant inclure la radiothérapie dans sa prise en charge permettra aux services de cancérologie et de chirurgie d'augmenter sa clientèle.

De plus, dans un contexte où la radiothérapie est quasi-inaccessible et où les services spécialistes (et particulièrement la cancérologie) manquent, la possibilité de réaliser sur un seul centre l'intégralité de la prise en charge du diagnostic jusqu'au suivi du traitement pourrait faire du CHV une référence nationale et européenne de la médecine vétérinaire.

III. Propriétés inhérentes au CHUV Vetagro-sup et à son environnement

1. Étude concurrentielle et de la clientèle potentielle du CHUV

i. Analyse concurrentielle

Enfin, notre dernier point à développer concernant la méthodologie d'une analyse externe est la concurrence. Les facteurs influant l'intensité concurrentielle sont résumés par Michael Porter dans son modèle éponyme.

Les 5 forces de Porter sont les suivantes (CLAUDE, 2020) :

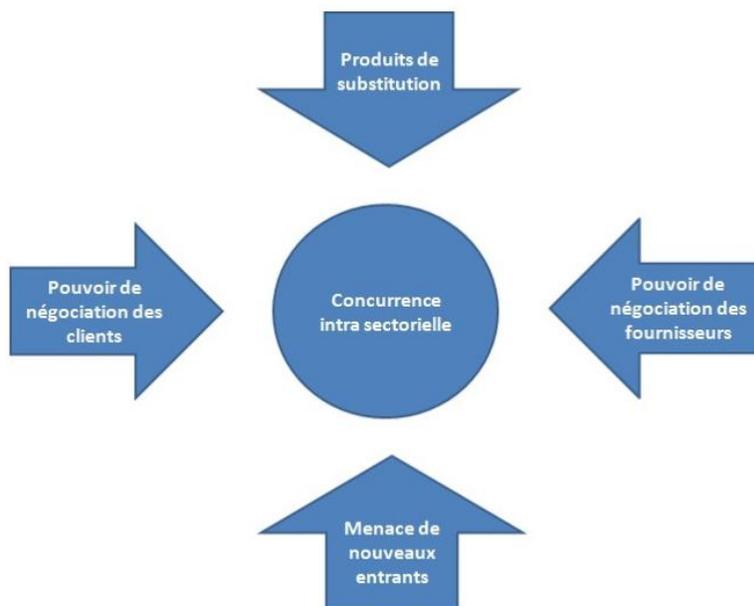


Figure 15 : Analyse concurrentielle : les 5 forces de Porter

a) Le pouvoir de négociation des clients

Dans certains marchés, particulièrement dans les cas de clients peu nombreux face à une offre de prestataires élevée, les clients possèdent un fort pouvoir de négociation. C'est également le cas pour les offres facilement substituables ou pouvant être réalisée par la clientèle elle-même. Le pouvoir de négociation des clients fait pression sur la concurrence en raison du nombre relativement faible de clients liées à la spécificité du service. Cependant, la radiothérapie, seule ou en association, s'inscrit comme le gold standard de la prise en charge (qui offre les meilleurs résultats) et peu de prestataires la proposent.

b) Le pouvoir de négociation des fournisseurs

Il est particulièrement marqué dans le cas de clients nombreux et dispersés, s'il est difficile et coûteux d'en changer ou s'ils sont eux-mêmes peu nombreux. La spécificité du service fait également la spécificité des fournisseurs, ce qui explique qu'ils soient très peu nombreux et définissent donc facilement le prix de vente. Ils définissent également le coût des maintenances annuelles pour toute la durée de fonctionnement de la machine. De plus, ces fournisseurs commercent avec les hôpitaux humains, publics ou privés, dont les fonds sont beaucoup plus importants qu'en médecine vétérinaire.

c) La menace des services de substitution

Si les alternatives à l'offre présentent un bon rapport qualité-prix, il peut être difficile de s'implanter ou de s'assurer de la pérennité du service proposé. La chirurgie et la chimiothérapie sont les thérapeutiques oncologiques les plus utilisées. Ce sont davantage des thérapies adjuvantes que des produits de substitution mais leur moindre coût et facilité d'accès en font des alternatives freinant l'utilisation de la radiothérapie. En effet, la chirurgie et chimiothérapie sont largement pratiqués par les vétérinaires généralistes. D'une part, la seule limite à la réalisation de la chirurgie par le vétérinaire traitant est sa connaissance de ses propres limites face à la difficulté de la chirurgie. D'autre part, pour les traitements par chimiothérapie, ils peuvent être pratiqués par tout vétérinaire sous réserve de l'application de contraintes règlementaires (accessibles aux vétérinaires généralistes et cliniques standards) pour la protection des manipulateurs, animaux et propriétaires.

d) La menace des nouveaux entrants

Selon la facilité d'entrée sur le marché (temps pour atteindre le point mort, investissements initiaux, ...), les perspectives de vente doivent être modulées. L'analyse de la menace des nouveaux entrants est capitale pour appréhender sereinement l'avenir de l'activité. Elle est faible dans notre cas car les frais d'investissements sont élevés et le personnel nécessaire au fonctionnement du service est rare.

e) L'intensité de la rivalité entre les concurrents

Selon les secteurs, les rapports de force entre les concurrents ne sont pas égaux. Les perspectives de développement, l'attractivité du secteur, l'importance des coûts fixes ou la taille et diversité des concurrents sont des facteurs permettant d'évaluer la force de la rivalité. La force de rivalité intra-sectorielle peut sembler élevée étant donnée l'attractivité du secteur. La radiothérapie est un des axes de traitement oncologique les plus à la pointe du progrès technologique avec de nombreuses indications en cancérologie. De plus, comme nous l'évoquions au §Partie I.II.1, la radiothérapie s'inscrit dans une démarche thérapeutique multimodale et nécessite un diagnostic de précision nécessitant le travail conjoint des services d'imagerie, d'analyses sanguines et histologiques, de cancérologie et de chirurgie. Des frais fixes importants sont également source de rivalité car une baisse de la clientèle pourrait rapidement mettre l'entreprise en difficulté. Dans le cas de la radiothérapie, les frais fixes sont dissuasifs, très peu d'acteurs s'implantent ce qui diminue finalement la force concurrentielle. L'analyse concurrentielle est synthétisée sur la Figure 13.

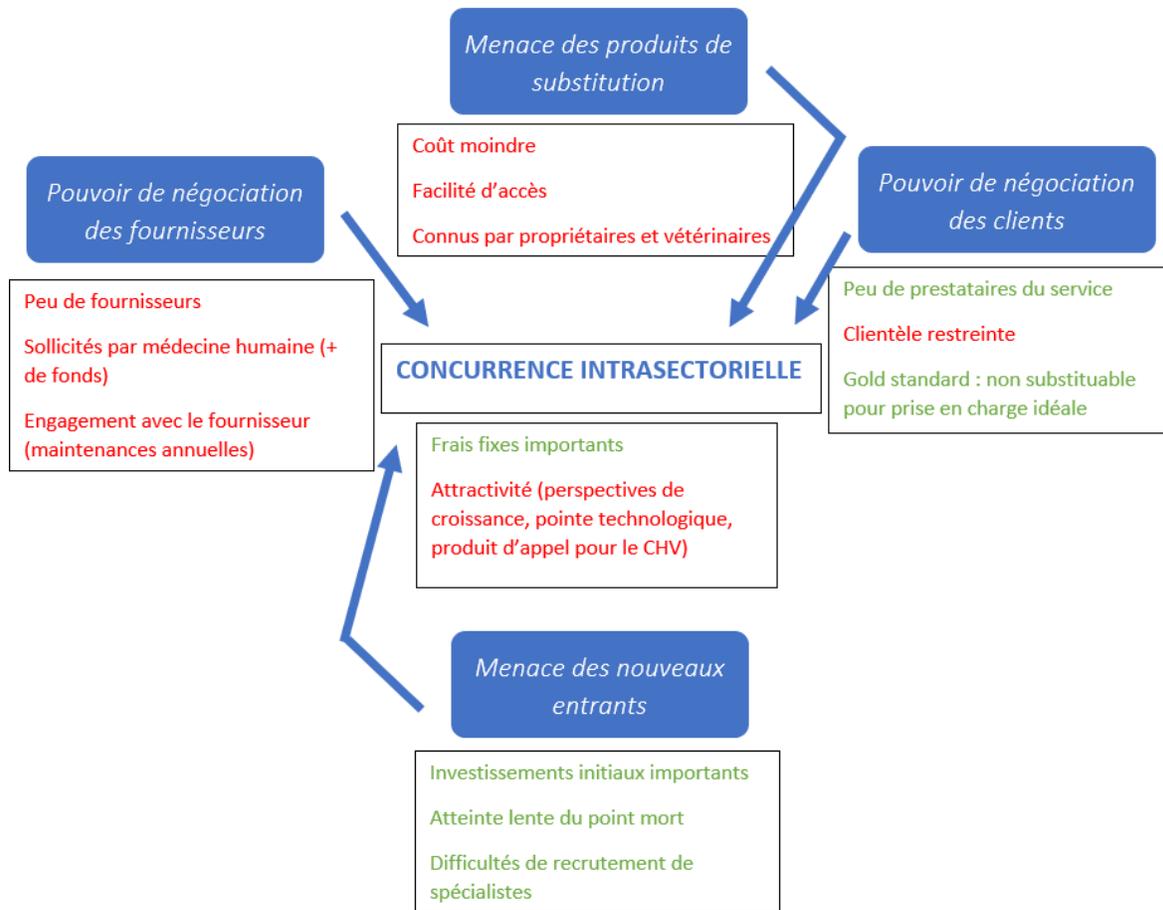


Figure 16 : Synthèse de l'analyse concurrentielle, facteurs favorables en vert, défavorables en rouge

A ce stade de l'étude, nous dégagons les éléments majeurs de l'environnement, du marché et de la concurrence permettant une analyse stratégique externe complète. Les opportunités et menaces à l'activité radiothérapie en médecine vétérinaires dans le cadre actuel sont résumées dans le Tableau .

Opportunités	Menaces
Croissance démographique des animaux de compagnie	Coût de la prestation par rapport aux revenus annuels
Allongement de l'espérance de vie	Contraintes logistiques pour le propriétaire
Croissances des dépenses vétérinaires	Préjugés sur le cancer et les traitements
Démocratisation des techniques de pointe en médecine humaine et vétérinaire	Connaissances des vétérinaires traitants imparfaites sur la radiothérapie
Développement des assurances santé	Manque de spécialistes radiothérapeutes
Peu de prestataires du service	Contraintes réglementaires de sûreté nucléaire

Tableau 2 : Analyse externe. Source : BELLOT V.

ii. Étude ciblée régionale

La concurrence est encore faible dans le domaine de la radiothérapie. Quatre centres seulement en France proposent la curiethérapie, deux proposent la radiothérapie externe orthovoltage et deux également pour la mégavoltage. La répartition géographique de ces sites présentés dans le Tableau laisse la région Sud-Est sans option de radiothérapie externe, qui reste celle offrant le plus de possibilités thérapeutiques.

Concernant la concurrence dans les pays limitrophes, nous nous intéressons à la radiothérapie mégavoltage, la moins disponible et la plus perfectionnée, qui pourrait motiver des déplacements importants des propriétaires jusqu'à Lyon. Il en existe deux en Suisse et un en Italie. A notre connaissance, il n'en existe pas en Espagne.

Clinique vétérinaire / CHV	Radiothérapie externe	Radiothérapie interne	Radiothérapie métabolique
Alliance (FR, 33)			Contraintes liées à l'approvisionnement en iode radioactif
Clinique des Cèdres (FR, 19)	Orthovoltage		
EiffelVet (FR, 75)	Orthovoltage		
Massilia (FR, 13)			
MICENVET (FR, 94)	Mégavoltage		
OncoVet (FR, 59)	Mégavoltage		
CHUV Zurich (Suisse)	Mégavoltage		
Animal Oncology and Imaging center (Suisse)	Mégavoltage		
Centro Oncologico veterinario (Italie)	Mégavoltage		

Tableau 3 : Synthèse des concurrents en place. Source : BELLOT V.

2. Présentation du CHUV

VetAgro Sup est un établissement de soins, de recherche et d'enseignement reconnu pour la qualité de ses services, accrédité par les instances d'évaluation de l'enseignement vétérinaire, européenne (AEEEV) et américaine (AVMA). L'établissement s'inscrit ainsi dans une démarche d'amélioration permanente notamment en développant les différentes spécialités représentées, mais aussi en veillant à la qualité de ses infrastructures et équipements.

L'analyse interne consiste à définir les forces et les faiblesses de l'entreprise (Baynast, Lendrevie and Lévy, 2017). Il peut s'agir de ressources et de compétences qu'elles soient physiques/techniques, financières ou bien humaines (GOY, 2021).

i. Ressources et compétences physiques et techniques

L'expression des compétences de chaque acteur est permise par la présence d'un plateau technique moderne permettant le diagnostic par imagerie (radiographie, échographie, endoscopie, scanner et IRM) et par analyse de laboratoire (biochimie, hématologie, toxicologie, anatomo-pathologie...) ainsi que la prise en charge thérapeutique (hôpitaux, blocs, salle de chimiothérapie...).

Les salles de consultations, blocs et hôpitaux sont groupées dans l'unité principale. A 100 mètres de l'unité principale deux bâtiments abritent le scanner et l'IRM. Un terrain non construit appartenant à l'établissement se situe à côté et recevra le bunker de radiothérapie. Une camionnette est d'ores et déjà disponible pour le transit des animaux ne pouvant pas se déplacer.

ii. Le pôle cancérologie du CHUV – Compétence humaine

Le pôle cancérologie du CHUV VetAgro Sup est une référence régionale et nationale. Les consultations sont assurées du lundi au jeudi par deux spécialistes diplômés du collège européen de cancérologie ainsi que deux résidents. C'est le seul service en France doté d'un programme pour la formation de spécialistes dans ce domaine. La fonction d'enseignement fait partie intégrante des casquettes de l'établissement, au même titre que le soin aux animaux. En plus de l'aspect financier, il est stratégique d'investir dans un centre de radiothérapie afin de perfectionner la formation des vétérinaires oncologues sortants et peut-être pouvoir proposer, d'ici quelques années, une formation accréditée pour la formation de radiothérapeutes vétérinaires. De même, la réalisation de radiothérapie au sein du centre de formation permettra la sensibilisation des vétérinaires généralistes de demain qui référeront donc davantage leur clientèle vers le CHUV pour la prise en charge des cancers.

iii. Statut de l'établissement – Ressource humaine et financière

Le CHUV de Vetagro Sup est un établissement d'enseignement public, ce qui induit des enjeux bien spécifiques concernant le financement des projets et le recrutement. D'une part, des diplômes supplémentaires sont nécessaires : les spécialistes sont promus enseignants-chercheurs par l'obtention d'une Habilitation à Diriger les Recherches (HDR) et d'une thèse de doctorat d'État nécessitant 3 ans d'enseignement supplémentaires. D'autre part, ils ont plus de missions que les spécialistes du secteur privé, ils assurent les enseignements théoriques et pratiques pour les étudiants et mènent les recherches dans leur domaine en plus de l'enseignement clinique et de la gestion de leur unité clinique hospitalière. Enfin, la qualité de vie au travail est altérée par une rémunération non compétitive : les salaires sont en moyenne deux à cinq fois inférieurs par rapport au secteur privé (Rapport CGAAER, 2018).

Les atouts et freins actuels inhérents au CHUV Vetagro Sup pour l'activité radiothérapie sont résumés dans l'analyse interne présentée dans le Tableau 4.

Forces	Faiblesses
<u>Physiques et technologiques :</u> Terrain disponible Centre de diagnostic (imagerie, analyses) Thérapies adjuvantes sur site (chirurgie, chimiothérapie)	
<u>Humaines :</u> Main d'œuvre disponible (étudiants) Spécialistes dont deux en cancérologie	<u>Humaines :</u> Difficultés de recrutement
<u>Financières :</u> Subventions par les administrations gouvernementales	<u>Financières :</u> Pas de fonds propres

Tableau 4 : Analyse interne. Source : BELLOT V.

Notre diagnostic interne et externe pour le développement de l'activité radiothérapie au sein du CHUV Vetagro-Sup est présenté dans la matrice SWOT sur la Figure 17.

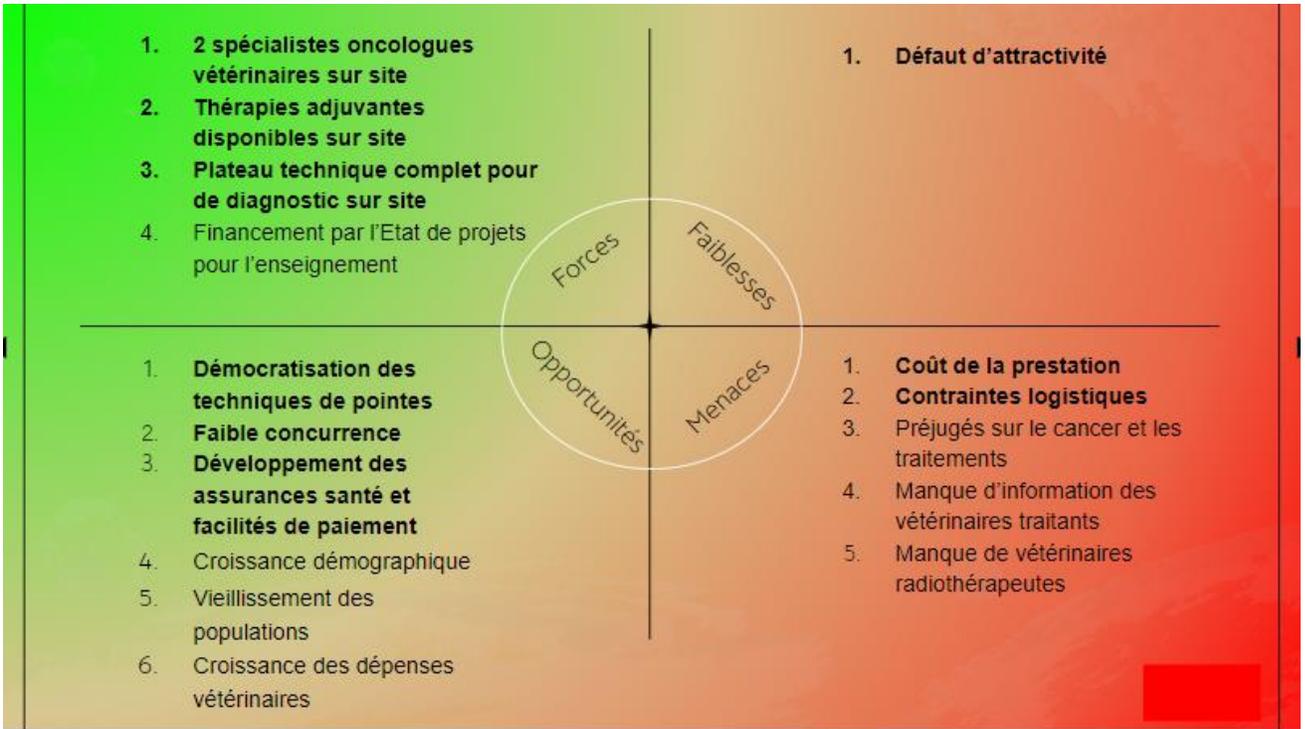


Figure 17 : Diagnostic stratégique pour l'activité radiothérapie au CHUV

La radiothérapie est donc un service d'intérêt stratégique dans le contexte actuel. Elle répond à une demande croissante de médecine spécialisée et s'adresse à une clientèle grandissante en lien avec le vieillissement des populations de carnivores domestiques.

Le CHUV présente de nombreuses forces dans cette étude et représente un établissement favorable à l'ouverture d'un centre de radiothérapie. Des travaux sont en cours pour pallier le manque d'attractivité des hôpitaux universitaires vétérinaires.

Le coût de la prestation devra être limité afin de permettre l'accessibilité du service au plus grand nombre. De même, des efforts de communication et de facilitation de l'organisation logistique des propriétaires (c'est-à-dire que l'animal puisse rester sur site durant la durée du traitement) devront être fournis et pris en compte dans notre analyse financière.

Partie III : Création d'un centre de radiothérapie au sein du CHUV de Vetagro-sup : analyse financière

I. Étude des coûts en fonction des besoins humains et matériels

Une charge est un coût supporté par une entreprise pour produire. Une charge est dite fixe ou variable selon son comportement par rapport au niveau de production.

Ainsi, une charge fixe ne varie pas avec le niveau de production alors qu'une charge variable dépend du niveau de production. La distinction entre ces deux types de charges est très importante en gestion pour déterminer certains indicateurs de rentabilité. (LEPINE, 2021)

1. Les frais du centre

i. Frais de création : Construction du bunker et acquisition de la machine

Les frais de création du centre et d'acquisition de la machine sont des frais fixes car indépendants du nombre de prestations réalisées, ces frais seront assumés par l'entreprise de la même façon que le service n'ouvre jamais ou qu'il surperforme nos estimations.

Les réglementations sont différentes pour accueillir un appareil de basse énergie orthovoltage ou un appareil de haute énergie. Celui-ci sera contrôlé par un organisme certifié à la rédaction d'un rapport de conformité DC0591.

a) Construction d'un bunker orthovoltage

Pour un bunker standard accueillant une machine de l'ordre de 300 kV, la norme NF15.160 définie par l'AFNOR s'applique. Le coût d'un tel bunker oscille entre 100 000 et 200 000€ d'après nos interlocuteurs vétérinaires équipés.

b) Construction d'un bunker mégavoltage

Pour un bunker accueillant un accélérateur linéaire, la norme NF62.105 s'applique. Le coût de ce bunker est d'environ 500 000€ d'après nos interlocuteurs vétérinaires équipés.

c) Matériel de prise en charge des animaux

En plus de la machine, le bunker devra être équipé pour la prise en charge des animaux qui doivent être anesthésiés pour délivrer les rayons. Ces équipements sont listés dans le Tableau 5. Les prix proviennent de centrales en ligne.

Équipement	Coût HT
Table de transport avec civière	690 €
Guéridon 3 plateaux pour consommables	542,70 €
Laryngoscope	743,78 €
Machine anesthésique	2 590 €
Concentrateur d'oxygène	990 €
Moniteur multi-paramètres	1 490 €
Pompe à perfusion	599 €
Total	7 645,48 €

Tableau 5 : Coût équipements bunker. Source : centrales en ligne

d) Coût d'une machine orthovoltage

Le coût de l'appareil orthovoltage détaillé ci-après a été étudié avec la société SEEmed® car une remise commerciale a pu être négociée. Les équipements en question sont neufs et l'offre s'applique dans le cadre d'un contrat de maintenance de 5 ans post garantie.

Elle comprend le tube émetteur de rayons X délivrant une énergie jusqu'à 300 kV et son système de dosimétrie intégrée. Celui-ci est alimenté par un générateur haute tension avec système de refroidissement. Un contrôleur de rayons X avec moniteur est également fourni ainsi que l'unité de contrôle et les interfaces physiques et cliniques nécessaires à la bonne programmation et exécution de l'émission des rayons. L'ordinateur de contrôle est également

pris en compte dans le devis final. Le système de refroidissement du tube est également fourni avec toute la connectique nécessaire.

Afin d'adapter parfaitement la thérapie à la tumeur de l'animal des filtres sont inclus permettant de faire varier l'énergie délivrée de 60 à 300 kV. Le ciblage est facilité par des applicateurs également inclus.

Nous prenons également en compte les frais d'installation qui comprennent la livraison, le décaissage, l'assemblage, le câblage au système, la mise en route et tests ainsi qu'une visite préventive obligatoire réalisée 6 mois après la réception. Deux jours de formation à l'utilisation de l'appareil sont nécessaires et pris en compte dans le devis final.

Le devis est détaillé en annexe, pour une fixation au plafond, la somme à payer est de 311 002,30€ HT.

e) Coût d'un accélérateur linéaire

Le prix d'un accélérateur linéaire neuf oscille entre 1,5 et 2 millions d'euros. Les hôpitaux humains changent de machine fréquemment afin de proposer la technologie la plus récente. En médecine vétérinaire, l'enjeu est différent car le coût répercuté sur le propriétaire est bien plus important dans la prise de décision qu'en humaine.

Une option pour diminuer ce coût est l'achat d'un accélérateur de seconde main, reconditionné. Les gammes de prix varient selon l'ancienneté du produit et l'innovation du modèle (dont logiciels). Les différentes gammes sont synthétisées dans le Tableau 6.

<p style="text-align: center;">175 000\$- 300 000\$</p> <p style="text-align: center;">Entre 8 et 14 ans de fonctionnement</p> <p style="text-align: center;">Technologies anciennes</p>	<p style="text-align: center;">300 000\$ - 500 000\$</p> <p style="text-align: center;">Tomothérapie incluse</p> <p style="text-align: center;">~ 7/8 ans, logiciels + récents</p>
<p style="text-align: center;">500 000\$- 800 000\$</p> <p style="text-align: center;">Tomothérapie incluse</p> <p style="text-align: center;">< 7 ans, logiciels + récents</p>	<p style="text-align: center;">800 000\$- 1,5M \$</p> <p style="text-align: center;">< 4 ans</p> <p style="text-align: center;">Innovations les plus récentes</p>

Tableau 6 : Tranches de prix d'un accélérateur seconde main. Source : HIRSCHFELDER P.

Étant donné les écarts de prix, nous avons convenu avec l'établissement qu'il serait plus pertinent d'opter pour un accélérateur de seconde main. Sur les conseils du responsable du service d'une clinique s'étant équipée d'un accélérateur linéaire, nous avons choisi de travailler avec le fournisseur ROS®. Le conseiller avec lequel nous avons pu échanger sur nos besoins nous recommande de nous équiper d'un Linac iX, modèle répandu dont les pièces et ingénieurs qualifiés sont nombreux pour assurer la maintenance de l'équipement.

Concernant l'ancienneté de l'appareil, il n'y a pas d'intérêt particulier à vouloir une machine avec très peu d'années de fonctionnement car, encore une fois, l'enjeu principal est de pouvoir trouver des pièces disponibles pour les maintenances et s'il nous est possible d'en trouver pour un accélérateur donné, il n'y aura pas de différence faite selon l'ancienneté. C'est pourquoi nous avons fait le choix de nous positionner vers un Linac iX avec 7 à 8 ans de fonctionnement, dont le prix précis sera défini avec le fournisseur une fois un modèle disponible mais sera compris entre 300 000 et 500 000\$, soit environ 300 000 à 500 000€ HT.

De la même façon que pour le tube orthovoltage, un matériel annexe pour le fonctionnement de l'accélérateur est nécessaire et présenté dans le Tableau 7.

Matériel annexe	Prix HT
Licence du système de planification de traitement	175 000 €
Forfait dosimétrie	120 000 €
Audit des performances du système et licence du logiciel	50 000 €
Système d'alimentation	28 750 €
Système de fixation et immobilisation du patient	55 000 €

Système de lasers de positionnement du patient	9 500 €
Système d'observation patient	4 500 €
Système de sécurité UPS	44 000 €
Compresseur	5 500 €
Système de refroidissement	24 500 €
Total	516 750 €

Tableau 7 : Coûts équipements accélérateur. Source : HIRSCHFELDER P. (2022)

Au total, il nous faudra donc déboursier entre 816 750 et 1 016 750 € pour l'équipement de notre bunker avec un système de radiothérapie mégavoltage. Un coût total à 1 000 000€ sera retenu dans la suite de l'étude.

ii. Frais de fonctionnement : Maintenance machine et main d'œuvre

Parmi les frais de fonctionnement, on distingue des charges fixes et variables. Les charges associées à l'autorisation de fonctionnement de la machine sont des charges fixes.

La machine doit être réévaluée chaque année par le fabricant. Les frais de maintenance sont prédéfinis avec le fournisseur.

La maintenance pour la machine orthovoltage présentée précédemment est de 30 000€ HT par an.

La maintenance pour un accélérateur Linac iX n'a pas pu être obtenue précisément durant notre étude. Cependant, nos interlocuteurs nous ont informés que les coûts étaient bien plus élevés, sans pouvoir les chiffrer. Nous avons choisi arbitrairement pour nos résultats prévisionnels un budget pour la maintenance annuelle deux fois supérieur à celle d'une machine orthovoltage soit 60 000 € HT.

Des contrôles réguliers sont effectués pour la prolongation des autorisations par l'ASN. Après discussion avec l'organisme, nous apprenons que ceux-ci ne sont pas facturés.

Concernant la main d'œuvre, les frais ont été estimés pour un établissement public (à ONIRIS, école nationale vétérinaire de Nantes) à 360€ HT/demi-journée soit 720€ HT par jour. La durée d'une séance n'excède pas 20 minutes (dont parfois moins de 2 minutes d'émission de rayons), nous considérerons pour notre étude qu'il est possible de réaliser 2 séances par heure et qu'une demi-journée correspond à 5 heures de travail. Nous considérerons également qu'il nous est possible de regrouper toutes nos séances dans le minimum de demi-journées possible afin de diminuer notre coût de main d'œuvre.

Deux grands types de protocoles sont réalisables selon l'objectif thérapeutique, corrélé à la maladie et son avancement. A visée curative, la radiothérapie s'effectue en général en 12 séances par animal contre 4 séances seulement à visée palliative. On obtient donc qu'un animal dont le protocole est à visée définitive équivaut à 1,2 demi-journée de travail et qu'un animal dont le protocole est à visée palliative équivaut à 0,4 demi-journée de travail. Nous obtenons donc que le coût de main d'œuvre par animal est de 432 € HT pour une thérapie à visée curative contre 144 € HT pour une thérapie à visée palliative.

Les protocoles à visée définitive sont bien plus fréquemment mis en place. Pour faciliter notre travail, nous posons arbitrairement que nous réaliserons quatre fois plus de protocoles à visée définitives que de protocoles à visée palliative.

2. Les frais liés aux prestations annexes

i. Construction d'un bâtiment secondaire pour augmenter de la capacité d'hospitalisation

Pour la réalisation de radiothérapie externe (et de curiethérapie) il n'y a pas d'hospitalisation nécessaire. Les animaux sont reçus le matin et peuvent être rendus à leur propriétaire dès que ceux-ci sont réveillés et qu'un examen clinique de contrôle est effectué et ne révèle pas d'anomalie. Cependant, la fréquence des séances (hebdomadaires ou bihebdomadaires dans la plupart des cas) peut compliquer l'organisation logistique des

propriétaires pour la prise en charge de leur animal. La possibilité de garder l'animal durant la durée du traitement peut donc le rendre plus accessible.

Les chenils et chatteries déjà présents dans les hôpitaux du CHUV peuvent permettre d'accueillir ces pensionnaires. Ces espaces seront partagés avec les animaux pris en charge par les services de médecine interne, de cancérologie et de neurologie. L'augmentation de la capacité d'hospitalisation est nécessaire afin de ne pas surcharger nos hôpitaux.

Les locaux du CHUV ne permettent actuellement pas d'augmenter cette capacité d'hospitalisation. La construction d'un nouveau bâtiment doit donc être prise en compte dans nos estimations, celui-ci pourra être annexé au bunker.

Le coût de construction d'un bâtiment en dur est estimé à 500€ HT/m² (TBATIMENT, 2022). Un grand espace peut être prévu afin d'hospitaliser les animaux recevant un traitement par chimiothérapie ce qui augmentera la capacité d'hospitalisation du service de médecine interne. Pour accueillir 36 animaux (chiens et chats confondus), la dimension des cages impose un local d'au moins 25m² (5m par 5m). Un local adjacent de 10 m² permettra le stockage du matériel, des médicaments et de l'alimentation. Le coût de revient de construction est donc de 17 500 € HT soit 21 000 € TTC.

Concernant l'équipement du local, le matériel nécessaire est présenté dans le Tableau 8. Les prix proviennent de centrales en ligne.

Matériel	Coût HT
Bloc de cages d'hospitalisation (x3)	7 999 € x 3 = 23 997 €
Paillasse en inox	1 945 €
Armoire (x2)	301 € x 2 = 602 €
Armoire pour produits réglementés	33,5 €
Pompe à perfusion (x5)	599 € x 5 = 1 797 €
Tapis chauffant réveil d'anesthésie (x5)	75,90 x 5 = 379,5 €

Total	28 754 €
-------	----------

Tableau 8 : Coûts des équipements de l'hôpital. Source : centrales en ligne.

Le coût total de l'équipement de l'hôpital est donc 46 254 € HT.

ii. Frais de fonctionnement de l'hôpital secondaire

Le bon déroulement des hospitalisations nécessite à la fois une main d'œuvre supplémentaire et l'alimentation, litière et médicaments.

L'hospitalisation des animaux reçus pour radiothérapie est un service de gardiennage prévu pour faciliter l'organisation pour les propriétaires, ces animaux ne nécessitent donc pas de lourds traitements, c'est pourquoi le coût par animal a été approximé à 5€ HT par jour.

Concernant la main d'œuvre, une auxiliaire vétérinaire encadrera le nouvel hôpital. Si les animaux de radiothérapie et chimiothérapie sont peu nombreux, celle-ci pourra être assignée à un autre service. En dehors de ces heures de présence, les soins aux animaux seront assurés par les étudiants de garde. Une auxiliaire expérimentée et autonome sera choisie. La rémunération est prévue par la convention collective. Le coût total pour l'entreprise a été calculé à l'aide d'un simulateur mis à disposition par le gouvernement, il s'élève pour une auxiliaire échelon 5 à 35 heures par semaine est de 25 784 € par an.

3. Les frais de promotion

i. Politique de promotion

La promotion se définit comme « l'ensemble des outils et moyens indirects (*via* un support), à disposition de l'entreprise pour mettre en relation le produit (ou service) avec le client, dans l'objectif de déclencher l'acte d'achat » (CHANU, 2021). Cet aspect est d'autant plus important dans le domaine médical puisque la consommation du service apporte une amélioration du confort de vie et de la médiane de survie des patients.

Nous avons identifié dans la partie I notre clientèle. Pour rappel, ils sont pour la plupart non familiarisés au domaine médical et cherchent de l'information sur la pathologie de leur animal.

Le canal digital est devenu incontournable pour diffuser l'information. Ses avantages majeurs dans notre situation sont les suivants :

- Favorise la fidélisation et la satisfaction des clients pour une relation durable et de qualité (pour l'animal et les futurs animaux du propriétaire)
- Crée une disponibilité 7j/7 et 24h/24 de l'information
- Améliore la visibilité pour toucher un public plus large (y compris géographiquement)

Une rubrique du site de Vetagro-sup est déjà consacrée à la cancérologie, elle inclut les principes de la radiothérapie et de la prise en charge pour les propriétaires. Des plaquettes explicatives numériques sur les cancers les plus fréquents sont également proposées. Elles présentent les options thérapeutiques et objectifs de traitement. Il sera judicieux d'ajouter les références des machines utilisées, des précisions sur les coûts et les moyens mis en œuvre pour faciliter l'organisation des propriétaires.

De plus, les clients sont référés par leur vétérinaire traitant, qui représentent un deuxième canal de communication pour sensibiliser les propriétaires.

La première promotion de la radiothérapie auprès des vétérinaires traitants se fait directement à travers la formation dispensée dans les écoles vétérinaires. La présence de ce service au sein des écoles est un atout majeur pour l'adoption générale de la radiothérapie.

Ensuite, les conférences en ligne ou « webinaires » sont de plus en plus populaires et permettent une très bonne diffusion de l'information. En effet, ceux-ci ne dépendent pas de lieux physiques et permettent donc une économie de temps et d'argent à la fois pour les instructeurs que pour les participants, qui sont donc plus nombreux. La rediffusion de la conférence sur les réseaux sociaux est également facilitée. L'organisation de conférences sur la radiothérapie sur les réseaux sociaux à destination des différents acteurs de milieu vétérinaire sera donc un pilier important de notre politique de promotion.

Enfin, l'établissement Vetagro-sup reçoit les participants de formations complémentaires vétérinaires. L'inclusion d'une demi-journée de visite et explication sur le centre de radiothérapie de Vetagro-sup est également un axe intéressant.

ii. Frais de communication

La politique de promotion a été pensée afin de limiter les coûts au maximum. Le site internet étant déjà en place, l'ajout de quelques informations complémentaires ne constitue pas de coût supplémentaire.

Pour le cas des conférences en ligne, la rémunération des instructeurs peut se faire à travers un partenariat (les petfooders sont par exemple très présents sur les réseaux sociaux et organisent fréquemment des conférences en ligne à destination des vétérinaires généralistes).

II. Étude des revenus générés par le projet

1. Étude de la clientèle potentielle

i. Les clients concernés par la radiothérapie au CHUV

Étant donné la localisation des centres concurrents en termes de radiothérapie externe illustrée dans le Tableau , nous restreignons notre zone cible française aux régions Auvergne-Rhône Alpes, Occitanie, Corse, Provence Alpes Côte d'Azur et Bourgogne Franche Comté. Un recensement réalisé par le centre d'identification français en 2020 révèle la répartition par régions des chats et chiens de compagnie, nous comptons ainsi en additionnant ces régions un total d'environ 2 280 000 chats et 3 410 000 chiens (ICAD, 2020).

La prévalence des tumeurs malignes chez les animaux de compagnie varie beaucoup selon les études, en lien avec des techniques de recensement, des dates et des zones d'étude différentes, cependant, tous s'accordent à dire que la prévalence des cancers canins augmente voire que les chiens pourraient être les mammifères les plus touchés par les cancers. Elle est estimée à 0,1% chats-année et entre 0,2 et 0,8% chiens-années (MCKENZIE, 2018), autrement dit, un chat sur mille développe un cancer à une année donnée contre deux à huit chiens sur mille. Étant donné les divergences entre les études sur l'incidence des cancers dans l'espèce canine, deux hypothèses H1 (incidence 0,2%) et H2 (0,5%) ont été étudiées. Les principales indications sont les tumeurs intracrâniennes (3% des cancers canins) (méningiomes, tumeurs hypophysaires), nasales (2%) (adénocarcinomes nasaux), buccales (7%) (épulis acanthomateux, mélanomes, carcinomes épidermoïdes) et osseuses (2%)

(ostéosarcomes). Elle peut également être utilisée selon la présentation clinique sur les mastocytomes canins (6%) et fibrosarcomes félines (6% des cancers félines). Ainsi, nous affinons notre clientèle potentielle à 1364 à 3410 chiens et 273 chats par an comme calculé dans le Tableau 9.

	Chiens Hypothèse1	Chiens Hypothèse2	Chats
Démographie dans la zone cible	3 410 000	3 410 000	2 280 000
Prévalence cancer dans l'espèce ⁽¹⁾	0,20%	0,50%	0,10%
Nombre de cancers par an	6820	17050	2280
dont :			
Tumeurs intracrâniennes	3%	3%	3%
Tumeurs nasales	2%	2%	2%
Tumeurs buccales	7%	7%	7%
Tumeurs osseuses	2%	2%	
Mastocytomes	6%	6%	
Fibrosarcomes			6%
Total cas potentiels	1364	3410	273,6
(1) En % chiens/an			

Tableau 9 : Nombre de cas potentiels dans la zone cible. Source : BELLOT V.

ii. Estimation des freins et perspectives d'évolution

Cependant, le traitement par radiothérapie représente un coût non négligeable qu'une partie de la population française ne peut pas se permettre de dépenser. En France, 60% des individus de la population vivent avec moins de 23 250€ annuels, soit près de 2000€ net par mois (INSEE, 2019). Arbitrairement, nous décidons qu'un propriétaire pour qui le traitement représente plus d'un mois de revenus sera réticent à choisir cette option thérapeutique. De plus, les classes les plus modestes sont plus enclin à posséder un animal de compagnie. En effet, respectivement 59%, 58% et 53% des foyers des catégories pauvre, modeste et classe moyenne inférieure possèdent un animal de compagnie contre respectivement 42% et 52% pour les catégories aisées et classe moyenne supérieure. (DIEU, 2020).

Il nous faudra retirer la part de la population pour laquelle la radiothérapie ne sera pas désirée en raison d'une organisation logistique trop complexe, dans les cas où les animaux ne seront pas référés pour radiothérapie par leur vétérinaire traitant ou simplement par conviction. Avec nos estimations de clientèle perdue par les contraintes inhérentes à la radiothérapie et sa place actuelle dans l'opinion publique, nous obtenons entre 164 et 409 chiens et 22 chats par comme calculé dans le Tableau 10..

	Chiens H1	Chiens H2	Chats
Total cas potentiels	1364	3410	273
Freins au recours à la radiothérapie⁽¹⁾ :			
Contrainte financière	60%	60%	60%
Total	545,6	1364	109
Contraintes additionnelles :			
Organisation logistique	20%	20%	20%
Manque d'information	30%	30%	30%
Convictions personnelles	20%	20%	30%
Total clients potentiels	164	409	22
⁽¹⁾ en % de la clientèle potentielle perdue			

Tableau 10 : Nombre de clients potentiels dans la zone cible. Source : BELLOT V.

Cette part devrait diminuer au fil des années de fonctionnement du service de radiothérapie en lien avec la communication auprès des clients et vétérinaires. Les détails des prévisions de croissances annuelle sont exposés dans le Tableau 11.

	Chiens H1	Chiens H2	Chats
Total clients potentiels année N	164	409	22
Croissance annuelle de la clientèle potentielle	12%	12%	27%
dont croissance annuelle liée à :			
Démographie	2%	2%	4%
Souscriptions assurances santé	8%	8%	20%
Adoption de la radiothérapie	2%	2%	3%

Tableau 11 : Croissance annuelle prévisionnelle de fréquentation du service.

Source : BELLOT V.

Ainsi, à partir de nos hypothèses de croissance, nous obtenons le nombre prévisionnel de clients pour les dix prochaines années comme illustré dans le Tableau 12.

	Année N	Année N+1	Année N+2	Année N+3	Année N+4	Année N+5	Année N+6	Année N+7	Année N+8	Année N+9
Chiens H1	184	206	231	259	290	325	364	408	457	512
Chiens H2	458	513	575	644	721	808	905	1014	1136	1272
Chats	28	36	46	58	74	94	119	151	192	244

Tableau 12 : Prévision du nombre de clients potentiels par an. Source : BELLOT

V.

En réalité, c'est plutôt le temps nécessaire par animal dans le bunker qui limitera notre clientèle. En effet, en considérant que le CHUV est un établissement de soin, la continuité de soin impose qu'il soit ouvert toute l'année. En retirant donc uniquement les week-ends, le service de radiothérapie pourra recevoir des patients 260 jours par an, soit 520 demi-journées. Or, nous évoquons que nous souhaitons réaliser quatre fois plus de thérapie à visée curative que de thérapies à visée palliative et que les durées nécessaires à chacune d'elle était

respectivement de 1,2 demi-journée et 0,4 demi-journée. Ainsi, notre capacité maximale est de 400 cas de traitement curatif et 100 cas de traitement palliatif ($520 = 400 \times 1,2 + 100 \times 0,4$).

2. Revenus générés par le service radiothérapie

i. Politique de prix

La politique de prix comprend la démarche de fixation d'un prix pour un produit ou service. La politique de prix n'est pas figée et peut évoluer en fonction des actions promotionnelles, de l'environnement concurrentiel ou selon le cycle de vie du produit (BATHELOT, 2021).

La politique de prix doit prendre en compte :

- Les coûts de revient étudiés en II.I.
- L'image du produit
- La distribution (non concerné, absence d'intermédiaire margeant notre service)
- Les études consommateurs et psychologie du consommateur
- La concurrence

Le prix de vente va exercer une influence évidente sur la rentabilité. En revanche ce n'est pas parce qu'un produit est vendu à un prix élevé que cela va augmenter sa rentabilité. Le prix de vente va influencer le volume des ventes qui à son tour va influencer le prix de revient unitaire du produit, ce prix de revient permet alors d'obtenir une marge unitaire qui détermine enfin la marge totale (BAYNAST *et al.*, 2017).

ii. Revenus

La politique de prix dépend du coût de revient mais également de l'horizon d'amortissement des investissements réalisés. La stratégie choisie pour notre projet est détaillée en §Partie II, III, 1. Le prix retenu est de 108 € HT par séance orthovoltage et 150 € HT par séance mégavoltage. Pour une thérapie orthovoltage, le coût est donc 432 € HT en palliatif et 1 296 € en curatif. Pour une thérapie mégavoltage, le coût est donc 600 € HT en palliatif et 1 800 € HT en curatif.

Les prix pratiqués par la concurrence ne sont pas en libre accès pour le public. Nos concurrents n'ont pas souhaité nous transmettre les prix actuellement pratiqués. Nous avons cependant pu obtenir les prix moyens pratiqués en 2016 dans une clinique réalisant la radiothérapie mégavoltage et orthovoltage qui sont respectivement de 1607 et 1090 € HT. Etant donné l'ancienneté de nos données sur la facturation des concurrents, nous semblons concurrentiels avec les tarifs proposés précédemment.

La concordance entre les prix pratiqués et l'image du service, nécessitant un personnel très qualifié, des investissements importants et s'appuyant sur une technologie très récente sera appuyée par notre politique de communication.

3. Revenus générés par les prestations annexes et partenariat en recherche clinique

Les revenus générés par le partenariat en recherche clinique n'ont pas pu être évalués durant l'étude car aucun client potentiel n'a pu être identifié. Ceux-ci n'ont donc pas été pris en compte dans les résultats prévisionnels.

Concernant les revenus générés par les hospitalisations, le prix facturé au propriétaire a été étudié en fonction du coût de revient de celui-ci.

En prenant en compte l'amortissement des frais de construction, la main d'œuvre et le coût à l'entretien des animaux présents et en considérant 100 animaux hospitalisés en moyenne par an pendant 30 jours, l'absence de déficit serait atteinte si la journée d'hospitalisation était facturée 15,5€ HT par jour. Cependant, ce coût sera probablement prohibitif pour de nombreux propriétaires car plus élevé que les tarifs habituellement pratiqués par le CHUV. Un tarif intermédiaire à 12 € HT par jour a été choisi. Ainsi, cette prestation est une offre d'appel (le prix est artificiellement bas pour attirer les clients du service de radiothérapie). Selon nos hypothèses, les revenus générés par les hospitalisations seront donc de 36 000 € HT par an.

III. Compte de résultat prévisionnel et discussion

1. Définition d'une stratégie d'implantation progressive de la radiothérapie

Nous évoquons dans notre présentation de la radiothérapie les 3 grands types de radiothérapie praticables en médecine vétérinaire : radiothérapie métabolique, radiothérapie externe et radiothérapie interne.

La radiothérapie métabolique n'est plus disponible en médecine vétérinaire à cause des difficultés d'approvisionnement en iode radioactif, outil principal de sa réalisation. Son coût de revient n'a donc pas été étudié. Elle pourra être proposée ultérieurement si les conditions le permettent. Elle ne nécessite pas d'infrastructures supplémentaires.

La radiothérapie interne est une option intéressante en l'absence de radiothérapie externe. Nous avons choisi de ne pas développer cette prise en charge, plus réductrice que la radiothérapie externe.

La radiothérapie externe regroupe les radiothérapies orthovoltage et mégavoltage. Les études manquent encore en médecine vétérinaire et présentent souvent un nombre de cas trop faibles pour affirmer les avantages de l'une ou l'autre. Les résultats disponibles (SEO *et al.*, 2018) semblent suggérer une surperformance de la radiothérapie mégavoltage utilisant des énergies plus élevées, notamment pour la pénétration des rayons (et donc la protection cutanée), la précision de délivrance et rayons (et donc la protection des organes adjacents à la tumeur) ainsi que pour les tumeurs volumineuses. Cependant, compte tenu du faible nombre de cas étudiés et des faibles différences, ces résultats sont statistiquement non significatifs.

Compte tenu de ces résultats et des différences de prix entre les machines, nous avons fait le choix de tester le marché avec un appareil orthovoltage. La réhabilitation d'un bunker pouvant accueillir une machine orthovoltage en mégavoltage est difficile et présente des surcoûts selon notre interlocuteur à l'ASN. Nous avons donc choisi d'investir d'ores et déjà dans un bunker adapté au fonctionnement d'un accélérateur linéaire (Linac iX). Le devis pour l'appareil orthovoltage (XStrahl 300) s'applique dans le cas d'un engagement de 5 ans post-garantie soit 6 ans d'utilisation.

Ces informations nous permettent de chiffrer notre dotation aux amortissements, réalisé sur un modèle linéaire. Étant donné les durées de vie des machines, nous choisissons de placer notre horizon sur les 15 premières années de service de radiothérapie au CHUV. Les infrastructures sont amorties sur toute la durée d'observation, soit 15 ans. La machine orthovoltage est amortie sur 6 ans, et la machine mégavoltage sur 9 ans.

Concernant les hospitalisations des patients, il nous paraît intéressant de garder ce projet de côté dans un premier temps d'une part pour limiter les frais initiaux et également car l'étude de sa rentabilité ne s'est pas révélée satisfaisante. Par ailleurs, quelques places sont fréquemment disponibles dans les hôpitaux présents. Les animaux ne nécessitant pas de prise en charge médicale particulière, des placements en famille d'accueil chez des étudiants peuvent être envisagés. Les frais et revenus liés à la construction d'un nouvel hôpital ont été pris en compte à partir de la cinquième année de fonctionnement du service.

2. Présentation des résultats prévisionnels

i. Compte de résultat prévisionnel sur 15 ans

Le compte de résultat est un outil d'évaluation de la performance de l'entreprise. Il recense les produits et les charges générés par l'activité au cours de l'exercice comptable. Le compte de résultat prévisionnel va permettre de suivre les performances économiques (les bénéfices ou pertes) du centre de radiothérapie selon nos estimations.

A partir du compte de résultat, nous pouvons déterminer les soldes intermédiaires de gestion qui apportent plusieurs informations sur la santé économique de l'entreprise (VERAN, 2021).

Le premier solde intermédiaire de gestion est la marge brute. Elle correspond à la production durant l'exercice à laquelle est retirée le coût d'achat des matières premières nécessaires au fonctionnement du service. L'évolution de la marge brute réelle par rapport à nos prévisions permettra d'apprécier la politique d'approvisionnement de l'entreprise (choix des fournisseurs, maîtrise de la fluctuation des prix...).

Ensuite, nous nous intéressons à la valeur ajoutée qui mesure le poids économique de l'entreprise. Elle représente la différence entre sa production et sa consommation de biens et

services d'autres entreprises. Son étude dans le temps permettra d'apprécier la croissance ou décroissance de l'activité. Une marge brute satisfaisante associée à une valeur ajoutée insatisfaisante révèle des charges liées aux activités sous traitées trop élevées.

L'excédent brut d'exploitation indique la ressource générée par l'entreprise indépendamment de la politique d'amortissements, du mode de financement et des produits et charges exceptionnels. C'est l'indicateur qu'il serait le plus pertinent de comparer à d'autres entreprises du même secteur car il s'affranchit des politiques de gestion de l'entreprise. Malheureusement il ne nous a pas été possible d'obtenir les comptes de résultats d'entreprises du secteur.

Le résultat courant avant impôt est le solde intermédiaire de gestion suivant dans notre compte de résultat. Il est égal dans notre cas au résultat d'exploitation car la politique financière de l'établissement n'engendre ni produits ni charges financières. Il correspond au résultat total des activités ordinaires du service. L'établissement n'engendre pas non plus de produits ou charges exceptionnelles.

Enfin, le résultat net est obtenu après retrait des impôts sur les bénéfices. Ceux-ci s'élèvent dans la plupart des cas à 25% des bénéfices.

Le compte de résultat prévisionnel pour notre activité est présenté en annexe.

Les frais initiaux dépensés par l'entreprise comprennent le bunker et la machine orthovoltage. L'addition de ces frais représente un investissement de 811 002,30 €. En prenant en compte les maintenances annuelles de 30 000 €, on obtient que le CHUV sera en déficit de 40 250,3 € après six ans de fonctionnement du service orthovoltage.

Le CHUV devra alors investir à nouveau environ 1 000 000 € pour s'équiper d'un accélérateur linéaire et 46 254 € pour construire le nouvel hôpital. Le déficit total s'élève alors à 1 086 504,3 €. D'après nos estimations, il faudra au service de radiothérapie mégavoltage du CHUV le cumul des trois premiers excédents bruts d'exploitation annuels pour générer cette somme.

Finalement, nous obtenons donc que le CHUV générera de l'argent à l'issue de 9 années de fonctionnement du service de radiothérapie.

ii. Seuil de rentabilité de l'activité orthovoltage

Durant les années de radiothérapie orthovoltage, les frais fixes annuels comprennent la dotation du bunker, de la machine et la maintenance. Ils s'élèvent à 115 167,05 €.

Les frais variables comprennent la main d'œuvre ainsi que les consommables et anesthésiques nécessaires à chaque séance. Ils s'élèvent à 56 € par séance.

Une séance génère un chiffre d'affaires de 108 €.

La marge sur coût variable (MSCV), définie comme la soustraction des coûts variables (CV) au chiffre d'affaires (CA) du service ou produit, est donc la suivante :

$$\text{MSCV} = \text{CA} - \text{CV} = 108 - 56 = 52 \text{ €}.$$

Le taux de marge sur coût variable (Tx MSCV) est un indicateur de rentabilité, il se calcule comme suit :

$$\text{Tx MSCV} = \text{MSCV} / \text{CA} = 52 / 108 = 0,48.$$

A partir de celui-ci, nous obtenons le seuil de rentabilité en euros (SRe) qui s'exprime comme suit :

$$\text{SRe} = \text{CF} / \text{Tx MSCV} = 115\,167,05 / 0,48 = 239\,931,35.$$

Le seuil de rentabilité est donc atteint à partir de 239 931,35 € de chiffre d'affaires

Nous pouvons ainsi trouver le seuil de rentabilité en nombre (SRn) :

$$\text{SRn} = \text{SRe} / \text{CA} = 239\,931,5 / 108 = 2\,222 \text{ séances}.$$

En considérant que nous réalisons quatre fois plus de thérapies curatrices, on obtient donc un seuil de rentabilité en nombre à 171 thérapies curatrices et 43 thérapies palliatives.

iii. Seuil de rentabilité de l'activité mégavoltage

Durant les années de radiothérapie mégavoltage, les frais fixes annuels comprennent la dotation du bunker, de la machine et la maintenance. Ils s'élèvent à 209 583,44 €.

Les frais variables comprennent la main d'œuvre ainsi que les consommables et anesthésiques nécessaires à chaque séance. Ils s'élèvent à 56 € par séance.

Une séance génère un chiffre d'affaires de 150 €.

La marge sur coût variable, définie comme la soustraction des coûts variables au chiffre d'affaires du service ou produit, est donc la suivante :

$$\text{MSCV} = \text{CA} - \text{CV} = 150 - 56 = 94 \text{ €}.$$

Le taux de marge sur coût variable est un indicateur de rentabilité, il se calcule comme suit :

$$\text{Tx MSCV} = \text{MSCV} / \text{CA} = 94 / 150 = 0,63.$$

A partir de celui-ci, nous obtenons le seuil de rentabilité en euros qui s'exprime comme suit :

$$\text{SRe} = \text{CF} / \text{Tx MSCV} = 209\,583,44 / 0,63 = 332\,672,13 \text{ €}$$

Le seuil de rentabilité est donc atteint à partir de 333 641,44 € de chiffre d'affaires

Nous pouvons ainsi trouver le seuil de rentabilité en nombre :

$$\text{SRn} = \text{SRe} / \text{CA} = 332\,672,13 / 150 = 2\,218 \text{ séances}.$$

En considérant que nous réalisons quatre fois plus de thérapies curatrices, on obtient donc un seuil de rentabilité en nombre à 171 thérapies curatrices et 43 thérapies palliatives.

3. Analyse des risques associés au projet

Gérer les risques est essentiel pour réagir dans le cas où des événements viendraient déstabiliser le projet. La gestion des risques de projet permet, grâce à des outils et méthodes, d'identifier et évaluer les risques ainsi que leur impact sur le projet, et ce, afin de prévoir des actions préventives et correctives. L'un des facteurs clés de réussite de projet est de considérer les risques le plus tôt possible, puis d'assurer la gestion des risques tout au long du cycle de vie du projet.

i. Identification des risques

Premièrement, notre projet implique l'utilisation d'une technologie qui n'est pas encore maîtrisée par nos ressources. Le recrutement et la formation d'un radiothérapeute et de techniciens représente un risque pour le projet car non seulement il n'est pas facile de les

recruter et de les former (notamment car les formations sont rares et les coûts associés incertains) mais également car nous n'avons pas d'assurance que les personnes recrutées et formées assureront le fonctionnement du service pendant plusieurs années ou qu'elles puissent être remplacées sans difficulté en cas de départ.

De plus, tous les maillons de l'équipe sont nécessaires au déroulement des séances de radiothérapie. En cas d'arrêt maladie dans le personnel, la prise en charge des patients pourrait être compromise. Le fonctionnement du service de radiothérapie nécessite la supervision des oncologues. Une hausse de l'activité de diagnostic, de suivi, de chimiothérapie ou de radiothérapie ne doit pas léser les autres missions du oncologue ou sa qualité de vie au travail.

Enfin, il existe un risque juridique dans la mesure où des changements dans la réglementation (qu'ils concernent la formation de l'équipe ou la conception des infrastructures) pourraient engendrer des coûts supplémentaires voire l'arrêt de l'activité jusqu'à la mise en règle. D'autre part, la collaboration avec les fournisseurs est essentielle pour assurer la maintenance des machines et fournir et remplacer les pièces défectueuses. Il existe également un risque financier dans la mesure où les investissements nécessaires au projet n'ont pas encore été approuvés.

Le planning d'avancement du projet n'a pas été clairement défini. Il nous faudra nous attacher à fixer des dates pour le suivi du projet : prise de décision, dépôt du permis de construire, début et durée des travaux, réception des machines... Ces délais seront fixés conjointement entre l'établissement et les sociétés chargées de la réalisation des travaux et de nous fournir le matériel de radiothérapie. Ce travail commun permettra de fixer une date d'ouverture du service. Il faudra prendre en compte le risque sur les délais même si les investissements se font « en fonds propres » (et donc sans remboursements des dettes planifiés).

ii. Analyse des risques

L'analyse des risques est présentée de façon synthétique au tableau 1 ci-dessous.

Nature du risque	Description	Gravité	Probabilité	Conséquence si avéré	Actions préventives
Technologique	Technologie non maîtrisée par les ressources / formations non disponibles	Grave	Faible (non décrit à notre connaissance dans les centres existants)	Retard sur les délais Coûts supplémentaires	Prise d'informations dès disponibilité par l'ASN Recherche de radiothérapeutes dès décision d'ouverture
Humain	Manque de personnel (surcharge, maladies)	Grave	Élevée	Ralentissement voire arrêt du service	Prévoir des techniciens et assistants mobilisables (sous-traitance, étudiants/internes mobilisables)
Humain	Départ du personnel vers d'autres structures	Grave	Élevée	Ralentissement voire arrêt du service	Rendre les postes/contrats en CHUV plus attractifs
Juridique	Changement de réglementation/refus d'ouverture après	Très grave	Faible	Retard sur les délais Coûts de	Validation des plans définitifs en amont par les fournisseurs et

	visite de contrôle			réaménagement	l'ASN
Financier	Difficulté à débloquer des fonds	Moyen	Moyen	Retard sur les délais	Présentation du business plan
Financier	Non atteinte des objectifs	Moyen	Élevée	Déficit voire fermeture du service	Stratégie d'implantation progressive
Nature du risque	Description	Gravité	Probabilité	Conséquence si avéré	Actions préventives
Technologique	Technologie non maîtrisée par les ressources / formations non disponibles	Grave	Faible (non décrit à notre connaissance dans les centres existants)	Retard sur les délais Coûts supplémentaires	Prise d'informations dès disponibilité par l'ASN Recherche de radiothérapeutes dès décision d'ouverture
Humain	Manque de personnel (surcharge, maladies)	Grave	Élevée	Ralentissement voire arrêt du service	Prévoir des techniciens et assistants mobilisables (sous-traitance, étudiants/internes mobilisables)
Humain	Départ du personnel vers d'autres structures	Grave	Élevée	Ralentissement voire arrêt du service	Rendre les postes/contrats en CHUV plus

					attractifs
Juridique	Changement de réglementation/refus d'ouverture après visite de contrôle	Très grave	Faible	Retard sur les délais Coûts de réaménagement	Validation des plans définitifs en amont par les fournisseurs et l'ASN
Financier	Difficulté à débloquer des fonds	Moyen	Moyen	Retard sur les délais	Présentation du business plan
Financier	Non atteinte des objectifs	Moyen	Élevée	Déficit voire fermeture du service	Stratégie d'implantation progressive

Tableau 13 : Analyse des risques. Source : BELLOT V.

4. Discussion

L'incidence des cancers chez les animaux est difficile à estimer avec précision. De même, bien que nous ayons pu déterminer les facteurs de croissance de la demande, notre approche quantitative manque de précision. Cependant, nous constatons que le nombre de clients potentiels dépasse rapidement les capacités d'accueil du service, ce qui nous permettra de ne pas perdre une grosse part de clientèle en cas d'ouverture d'un centre concurrent dans notre zone géographique. De plus, le seuil de rentabilité de l'activité orthovoltage et mégavoltage est en deçà de notre estimation de cas à moyen terme.

Les charges fixes et variables engendrées par le projet ont été difficiles à estimer. Les frais d'eau et électricité n'ont pas pu être calculés. Les frais liés à la formation du personnel seront fixés dès que la formation adéquate aura été déterminée par les autorités compétentes. Des frais d'assurance s'ajouteront également à nos charges fixes. Le calcul de ceux-ci s'effectuera avec un courtier en assurance une fois que le dimensionnement du bunker et la sélection définitive des machines auront été réalisés. De plus, des aléas peuvent survenir et engendrer des coûts supplémentaires de réparation des machines ou bâtiments. En fonction de

ces précisions, le prix facturé au propriétaire pourra éventuellement être majoré par rapport à nos estimations.

Le financement du projet serait assuré par des subventions, il se ferait donc en capitaux propres et sans endettement, nous permettant de nous affranchir des charges financières.

CONCLUSION

La découverte des propriétés anti-cancéreuses de la radiothérapie est ancienne et la radiothérapie fait désormais partie de l'arsenal thérapeutique à disposition de l'oncologue au même titre que la chirurgie, la chimiothérapie ou l'immunothérapie. Elle s'utilise très fréquemment conjointement à ces dernières selon une approche de thérapie multimodale. Les bénéfices tirés de la radiothérapie ont été démontrés aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, en médecine humaine comme en médecine vétérinaire. Cependant, selon les caractéristiques de la tumeur, sa radiosensibilité peut varier et une réponse insatisfaisante au traitement peut être observée. Des facteurs de radiorésistance ont été identifiés et justifient les protocoles actuellement utilisés (dose totale et fractionnement) ainsi que l'approche multimodale du traitement du patient. De plus, la survenue d'effets secondaires (bien qu'ils restent locaux), précoces ou tardifs, dont la gravité et la fréquence d'apparition doivent être minimisés constitue une seconde barrière à contourner.

Aujourd'hui, la radiothérapie et son utilisation à plus grande échelle s'imposent comme une étape décisive pour atteindre une médecine vétérinaire de plus grande qualité et répondre à la demande des propriétaires d'animaux de compagnie. En effet, les indications, principalement en oncologie, mais également dans la prise en charge de maladies inflammatoires, sont nombreuses et les résultats obtenus sont généralement très satisfaisants. Pour autant, des freins persistent et la radiothérapie pour l'animal de compagnie est actuellement peu disponible en France. Aussi, nous est-il apparu nécessaire de préciser les enjeux stratégiques et financiers qui y sont associés afin d'envisager la pratique la plus pertinente qui combine qualité des soins et bonne santé économique du prestataire de service.

Le secteur vétérinaire s'avère être un milieu peu risqué dans lequel investir. Celui-ci a montré une croissance résiliente et une transformation vers un secteur de service de pointe. L'essor des assurances animales et l'implication des propriétaires coïncident également avec l'arrivée de la radiothérapie, au point où le nombre de patients traités doit permettre à un centre de radiothérapie d'atteindre la rentabilité et de générer des profits.

Tous ces facteurs sont en faveur de l'ouverture d'un centre de radiothérapie au sein du CHUV de VetAgro-Sup qui est idéalement situé géographiquement, en plus de proposer des consultations spécialisées de chirurgie, imagerie et oncologie, disciplines indissociables du traitement par radiothérapie. Une analyse des coûts et des procédures nécessaires à la mise en place d'un centre de radiothérapie a été menée avec l'aide de cliniques ayant développé la radiothérapie, de divers fournisseurs et d'agences de sûreté nucléaire. Elle a permis de préconiser une stratégie d'implantation de la radiothérapie au sein du CHUV de Lyon en minimisant les risques de non-retour sur investissement. Une implantation progressive est privilégiée. Ainsi, dans le cas où le service peinerait à générer des revenus suffisants, l'achat de l'accélérateur linéaire de particules pour la réalisation de radiothérapie mégavoltage ou la construction d'un hôpital pour augmenter la capacité d'accueil pourront être différés.

La radiothérapie serait un atout majeur pour le CHUV, pour sa reconnaissance aux yeux des usagers, propriétaires d'animaux et vétérinaires, pour la formation des vétérinaires de demain et la recherche clinique, mais également pour sa propre trésorerie puisque l'offre de service en radiothérapie doit permettre selon notre analyse au CHUV de rembourser ses investissements en moins de 10 ans de fonctionnement malgré les investissements initiaux majeurs.

Bibliographie

ALDER M., EASTON G. (2005) Human and veterinary medicine. *BMJ.*, 30(7496), pp. 858-859.

ALISON K., DAVID M., WARD J., LEWIS D., MARSELLA R. (2007) The clinical and histopathological effects of prednisone on acute radiation-induced dermatitis in dogs: a placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective clinical trial [En ligne]. *Vet Dermatol*, 18(4), pp. 217-226. Disponible sur : <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2007.00596.x>.

ALRUMAIHI *et al.* (2021) Methanolic Fenugreek Seed Extract Induces p53-Dependent Mitotic Catastrophe in Breast Cancer Cells, Leading to Apoptosis [En ligne]. *J Inflamm Res.*, 14, pp. 1511-1535. Disponible sur : <https://doi.org/10.2147/JIR.S300025>

AMMAR AM. *et al.* (2015) The non-targeted effects of radiation are perpetuated by exosomes [en ligne]. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.1.3824.5843>

ARCAGY. (2022) *Les traitements par radiothérapie* <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/voies-aeriennes/cancers-poumon/traitements/la-radiotherapie.html/>

ATKIN-SMITH GK., POON IKH. (2017) Disassembly of the Dying: Mechanisms and Functions [En ligne]. *Trends in Cell Biology.*, 27(2), pp. 151-162. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2016.08.011>

AUPEE *et al.* (2021) Traitement par dichlorure de radium-223 : aspects pratiques.

BALOSSOJ. *et al.* (2022) A randomized controlled phase III study comparing hadrontherapy with carbon ions versus conventional radiotherapy – including photon and proton therapy – for the treatment of radioresistant tumors [En ligne]. *The ETOILE trial. BMC Cancer.*, 22, p. 575. Disponible sur : <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09564-7>

BARTUCCI *et al.* Therapeutic targeting of Chk1 in NSCLC stem cells during chemotherapy [En ligne]. *Cell Death Differ.*, 19(5), pp.768-778. Disponible sur : <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.170>

BASKAR R., LEE KA., YEO R., YEOH KW. (2012) Cancer and radiation therapy: current advances and future directions [En ligne]. *Int J Med Sci*, 9(3), pp. 193-199. Disponible sur : <https://doi.org/10.7150/ijms.3635>

BAYNAST, LENDREVIE and LEVY. (2017) *Mercator*.

BAZIRE L., DARMON I., CALUGARU V., COSTA E. DUMAS JL., KIROVA YM. (2018) Place de la radiothérapie stéréotaxique extracrânienne dans la prise en charge des patients atteints de cancer [En ligne]. *Cancer/Radiothérapie*, 22(5), pp. 447-458. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2018.07.006>

BETTHAYEB K. CNRS Le journal (2018) Les promesses de l'hadronthérapie [En ligne]. Disponible sur : <https://lejournal.cnrs.fr/articles/les-promesses-de-lhadrontherapie>

BIAU J, CHAUTARD E.; MIROIR J.; LAPEYRE M. (2015) *Radioresistance parameters in head and neck cancers and methods to radiosensitize [en ligne]*. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2015.02.014>

BIAU J., CHAUTARD E., MIROIR J., LAPEYRE M. (2015) Paramètres de radiorésistance des cancers des voies aérodigestives supérieures et stratégies de radiosensibilisation [En ligne]. *Cancer/Radiothérapie*, 19(5), pp. 337-346. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2015.02.014>

BOUTROS R., LOBJOIS V., DUCOMMUN B. (2007) CDC25 phosphatases in cancer cells: Key players? Good targets? *Nat. Rev. Cancer*. pp. 495-507 [en ligne]. Disponible sur : <https://doi.org/10.1038/nrc2169>

CHANU, A. (2021) Présentation réalisée au cours de la formation de Master en Management et Communication des Structures Vétérinaires Libérales '*Formation relation client et marketing des services*'.

CHANUT R., PETRILLI V. (2019) Détection de l'ADN cytosolique par la voie cGAS-STING: De l'immunité innée vers le contrôle de la tumorigenèse [En ligne]. 35(6), Disponible sur : <https://doi.org/10.1051/medsci/2019095>

CHARGARI C. (2019) Brachytherapy: An overview for clinicians [En ligne]. *CA Cancer J Clin.*, 69(5), pp. 386-401. Disponible sur : <https://doi.org/10.3322/caac.21578>

CHARGARI C., VAN LIMBERGEN E., MAHANTSHETTY U., DEUTSH E., HAIE-MEDER C. (2018) Radiobiology of brachytherapy: The historical view based on linear quadratic model and perspectives for optimization [En ligne]. *Cancer Radiother.*, 22(4), pp. 312-318. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2017.11.011>

CHIA-LING *et al.* (2007) Ceramide induces p38 MAPK and JNK activation through a mechanism involving a thioredoxin-interacting protein-mediated pathway [en ligne]. Disponible sur : <https://doi.org/10.1182/blood-2007-08-106336>

CHIBUK and al. (2021) *Horizons in Veterinary Precision Oncology*.

CLAUDE G. (2020) *Le modèle des forces de Porter* <https://www.scribbr.fr/methodologie/modele-des-forces-de-porter/>

Communication des Structures Vétérinaires Libérales '*Comptabilité de gestion*'.

Communication des Structures Vétérinaires Libérales '*Stratégie d'entreprise*'.

COSFORD K., SNEAD E., HUTCHESON M., SUKUT S. (2021) The effect of per os vs subcutaneous 123 iodine administration on percentage thyroidal radioactive iodine uptake in normal cats [En ligne]. *J Vet Intern Med.*, 35(6), pp. 2646-2651. Disponible sur : <https://doi.org/10.1111/jvim.16261>

COUTURIER, M., & MICHAUD, D. (2021) Les services vétérinaires : conjonctures, prévisions et étude annuelle. Étude marketing menée par XERFI FRANCE.

- Craig DJ *et al.* (2021) The abscopal effect of radiation therapy [En ligne]. *Future Oncology*, 17(13), pp. 1683-1694. Disponible sur : <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0994>
- DEJEAN C. *et al.* (2010) Tomothérapie hélicoïdale : aspects techniques et applications cliniques [En ligne]. *Bulletin du Cancer*, 97(7), pp.783-789. Disponible sur : <https://doi.org/10.1684/bdc.2010.1135>
- DESCOURS. (2018) *Réseaux de cabinets et cliniques vétérinaires : les spécificités françaises* https://www.depecheveterinaire.com/reseaux-de-cabinets-et-cliniques-veterinairres-les-specificites-francaises_679E5081572B3.html
- DICKEY F., ZEMP O., MARTIN O., KOVALCHUK (2011) The role of miRNA in the direct and indirect effects of ionizing radiation, *Radiat. Environ. Biophys*, 50, pp. 491–499
- DUHAUTOIS. (2010) *Vétérinaire aujourd'hui et demain*. https://www.persee.fr/doc/bavf_0001-4192_2010_num_163_3_9449
- DUNFIELD EM., TUREK MM., BUHR KA., CHRISTENSEN NC. (2018) A Survey of Stereotactic Radiation Therapy in Veterinary Medicine [En ligne]. *Vet Radiol Ultrasound*, 59(6), p.786-795. Disponible sur : <https://doi.org/10.1111/vru.12671>
- EFTEKHARI Z., FARDID R. (2020) The Bystander Effect of Ultraviolet Radiation and Mediators. *J Biomed Phys Eng*, 10(1), pp. 111-118. Disponible sur :
- ELBAKRAWY E. *et al.* (2020) Radiation-Induced Senescence Bystander Effect: The Role of Exosomes [en ligne]. *Biology*, 9(8), p.191. Disponible sur : <https://doi.org/10.3390/biology9080191>
- ELMORE S. (2007) Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death [En ligne]. *Toxicol Pathol.*, 35(4), pp. 495-516. Disponible sur : <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>
- EMAN *et al.* (2020) Radiation-Induced Senescence Bystander Effect: The Role of Exosomes [en ligne]. Disponible sur : <https://doi.org/10.3390/biology9080191>
- ERIKSSON D., STIGBRAND T. (2010) Radiation-induced cell death mechanisms [En ligne]. *Tumour Biol.*, 31(4), pp. 363-372. Disponible sur : <https://doi.org/10.1007/s13277-010-0042-8>
- FACCO. (2019) *Les chiffres de la population animale en France*. <https://www.facco.fr/population-animale/>
- FEINMEHL R., KRUCKMAN-GATESY C., MARCUM B., SHENG R. (2021) Radiation therapy – Side effect [En ligne]. Disponible sur : <https://www.vetspecialty.com/specialties/medical-and-radiation-oncology/radiation-therapy-side-effects/>
- FELSBURG PJ. (2002) Overview of immune system development in the dog: comparison with humans [En ligne]. *Hum Exp Toxicol*, 20(9-10), pp. 487-492. Disponible sur : <https://doi.org/10.1191/0960327102ht286oa>
- FUJIMOTO *et al.* (2020) Radiation-induced abnormal centrosome amplification and mitotic catastrophe in human cervical tumor HeLa cells and murine mammary tumor EMT6 cells [En

ligne]. *J Clin Biochem Nutr.*, 67(3), pp. 240-247. Disponible sur : <https://doi.org/10.3164/jcbrn.19-80>

GAJATE C., MOLLINEDO F. Cytoskeleton-mediated Death Receptor and Ligand Concentration in Lipid Rafts Forms Apoptosis-promoting Clusters in Cancer Chemotherapy [En ligne]. *Journal of Biological Chemistry*, 280(12), pp. 11641-11647. Disponible sur : <https://doi.org/10.1074/jbc.M411781200>

GALLUZZI *et al.* (2007) Cell death modalities: classification and pathophysiological implications [en ligne]. Disponible sur : <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402148>

GARRETTE, LEHMANN-ORTEGA, LEROY. (2019) *Strategor : Toute la stratégie de la startup à la multinationale*

GOY E. *et al* (2022) The out-of-field dose in radiation therapy induces delayed tumorigenesis by senescence evasion [En ligne]. *Elife*, 11, Disponible sur : <https://doi.org/10.7554/eLife.67190>

GOY, H. (2021) Présentation réalisée au cours de la formation de Master en Management et

GROLL T *et al.* (2021) Bridging the Species Gap: Morphological and Molecular Comparison of Feline and Human Intestinal Carcinomas [En ligne]. *Cancers (Basel)*, 13(23), pp. 5941. Disponible sur : <https://doi.org/10.3390/cancers13235941>

HALL E.J., GIACCIA A.J. (2006) *Radiobiology for the Radiologist*. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA, USA: 2012. p. 576

HAPKE RY., HAAKE SM. (2020) Hypoxia-induced epithelial to mesenchymal transition in cancer [En ligne]. *Cancer Lett.*, 487, pp. 10-20. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.05.012>

HIELSCHER A., GERECHT S. Hypoxia and free radicals: role in tumor progression and the use of engineering-based platforms to address these relationships. *Free Radic Biol Med.*, 79, pp. 281-291. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.09.015>

HILL R., HEALY B., HOLLOWAY L., KUNCIC Z., THWAITES D., BALDOCK C. (2014) Advances in kilovoltage x-ray beam dosimetry [En ligne]. *Phys Med Biol.*, 59(6), pp.183-231. Disponible sur : <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/6/R183>

Hiroki I., Zhe M., Glen N. (2009) *STING regulates intracellular DNA-mediated, type I interferon-dependent innate immunity* [En ligne], *Nature*, 461(7265), p. 788-792. Disponible sur : <https://doi.org/10.1126/science.1232458>

HO *et al.* (2016) The DNA Structure-Specific Endonuclease MUS81 Mediates DNA Sensor STING-Dependent Host Rejection of Prostate Cancer Cells [En ligne]. 44(5), pp. 1177-1189. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.04.010>
<https://doi.org/10.31661/jbpe.v0i0.956>

HUANG *et al.* Cancer-associated fibroblasts promote the survival of irradiated nasopharyngeal carcinoma cells via the NF- κ B pathway [En ligne]. *J Exp Clin Cancer Res.*, 40(1), pp. 87. Disponible sur : <https://doi.org/10.1186/s13046-021-01878-x>

- I CAD. (2020) *Baromètre de la population des carnivores domestiques* https://www.i-cad.fr/uploads/Barometre.I_CAD.Population.2019.pdf
- IFOP. (2020) *Tel maître, tel chien ou chat.* <https://www.ifop.com/publication/tel-maitre-tel-chien-ou-chat-les-francais-et-leurs-animaux-de-compagnie/>
- INSEE. (2019) *Tableau de l'économie française.* <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277695?sommaire=4318291>
- IPSOS. (2020) *Les Français et leurs animaux de compagnie.* <https://www.ipsos.com/fr-fr/les-francais-et-leurs-animaux-de-compagnie/>
- IRSN. (2019) *La radiothérapie* <https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/exposition-patients-sante-radioprotection/radiotherapie/radiotherapie-cancer/Pages/0-radiotherapie-introduction.aspx#.YwLm-3ZBzSE>
- JAROSZ-BIEJ M., SMOLARCZYKS R., CICHON T., KULACHN. (2019) Tumor Microenvironment as A “Game Changer” in Cancer Radiotherapy [En ligne]. *Int J Mol Sci.*, 20(13). Disponible sur : <https://doi.org/10.3390/ijms20133212>
- KENDZIORRA E, *et al.* (2011) Silencing of the Wnt transcription factor TCF4 sensitizes colorectal cancer cells to (chemo-)radiotherapy. *Carcinogenesis*, 32, pp. 1824-1831.
- KHALIL C. (2016) Effets apoptotiques du dinoflagellé *Alexandrium catenella* et de ses toxines sur les cellules immunitaires de l’huître creuse *Crassostrea gigas* : implications dans la susceptibilité de l’huître aux vibrioses. Disponible sur : <https://www.semanticscholar.org/paper/Effets-apoptotiques-du-dinoflagell%C3%A9-Alexandrium-et-Khalil/2cc00911187d81b5e94655f7ec8605049bdfef44>
- KIM BM *et al.*, Therapeutic Implications for Overcoming Radiation Resistance in Cancer Therapy [En ligne]. *Int J Mol Sci.*, 16(11), pp. 26880-26913. Disponible sur : <https://doi.org/10.3390/ijms161125991>
- KIMURA M. *et al.* (2013) Mitotic catastrophe and cell death induced by depletion of centrosomal proteins [En ligne]. *Cell Death Dis.* Disponible sur : <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.108>
- KLEIN EE. *et al.* Task Group 142 report: quality assurance of medical accelerators [En ligne]. *Med Phys.*, 36(9), pp. 4197–4212. Disponible sur : <https://doi.org/10.1118/1.3190392>
- KLINGEMANN H. (2018) Immunotherapy for Dogs: Running Behind Humans [En ligne]. *Frontiers in Immunology.* Disponible sur : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00133>
- KOCH CJ. (1979) The Effect of Oxygen on the Repair of Radiation Damage by Cells and Tissues [En ligne]. *Advances in Radiation Biology.*, 8, pp. 273-315. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-035408-5.50011-3>
- KOTURBASH *et al* (2007) Role of epigenetic effectors in maintenance of the long-term persistent bystander effect in spleen in vivo, *Carcinogenesis*, 28, pp. 1831–1838

KOVALCHUK *et al.* (2011) MicroRNA exchanges in bystander three-dimensional human tissue models suggest priming of apoptotic pathways, *Carcinogenesis*, 31, pp.1882–1888

LADUE T., KLEIN MK. (2001). Toxicity criteria of the veterinary radiation therapy [En ligne]. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 42(5), pp. 475-476. Disponible sur : <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2001.tb00973.x>

LAWRENCE J., WOLF-RINGWALL A., SEELIG D. (2021) Novel radiotherapy-immunotherapy approaches to target sarcomas in dogs [En ligne]. Disponible sur : <https://vetmed.umn.edu/centers-programs/clinical-investigation-center/current-clinical-trials/development-novel-radiotherapy-immunotherapy-approaches-target-sarcomas>

LEE J. *et al.* (2020) Kanakugiol, a Compound Isolated from *Lindera erythrocarpa*, Promotes Cell Death by Inducing Mitotic Catastrophe after Cell Cycle Arrest [En ligne]. *J Microbiol Biotechnol.*, 30(2), pp. 279-286. <https://doi.org/10.4014/jmb.1909.09059>

LEE S., CAO YJ., KIM CY, (2015) Physical and Radiobiological Evaluation of Radiotherapy Treatment Plan. Disponible sur : <https://doi.org/10.5772/60846>

LEPINE, S. (2021) Présentation réalisée au cours de la formation de Master en Management et LEROYBIOTECH. *L'oncologie en médecine vétérinaire* <https://www.leroybiotech.com/fr/electrochimiotherapie/loncologie-en-medecine-veterinaire/>

LI T., CHEN ZJ. (2018) The cGAS-cGAMP-STING pathway connects DNA damage to inflammation, senescence, and cancer [En ligne]. *J Exp Med.*, 215(5), pp. 1287-1299. Disponible sur : <https://doi.org/10.1084/jem.20180139>

LI Y., ZHAO L., LI XF. (2021) Hypoxia and the Tumor Microenvironment. *Technol Cancer Res Treat.*, 20. Disponible sur : <https://doi.org/10.1177/15330338211036304>

MAEDA J, FRONING CE, BRENTS CA, ROSE BJ, THAMM DH (2016) Intrinsic Radiosensitivity and Cellular Characterization of 27 Canine Cancer Cell Lines [En ligne]. *PLoS One*, 11(6), Disponible sur : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156689>

MAK IW., EVANIEW N., GHERT M. (2014) Lost in translation: animal models and clinical trials in cancer treatment. *Am J Transl Res.*, 6(2), pp. 114-118

MASSABEAU C., KHALIFA J. (2019) La radiothérapie stéréotaxique: indication et résultats dans les stades précoces [En ligne]. *Revue des Maladies Respiratoire*, 11 (3), pp. 255-259. Disponible sur : [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(19\)30095-3](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(19)30095-3)

MCBRIDE S., HOEBE K., GEORGEL P., JANSSEN E. (2006) Cell-Associated Double-Stranded RNA Enhances Antitumor Activity through the Production of Type I IFN [en ligne], 177(9), pp. 6122-6128. Disponible sur : <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.9.6122>.

MCKENZIE. (2018) *Is cancer increasing in cats and dogs ?*

MENEGAKIS A. *et al.* (2021) Resistance of Hypoxic Cells to Ionizing Radiation Is Mediated in Part via Hypoxia-Induced Quiescence [En ligne]. *Cells*, 10(3), pp. 610. Disponible sur : <https://doi.org/10.3390/cells10030610>

MIFFLIN L., OFENGEIM D., YUAN J. (2020) Receptor-interacting protein kinase 1 (RIPK1) as a therapeutic target [En ligne]. *Nat Rev Drug Discov.*, 19(8), pp. 553-571. Disponible sur : <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0071-y>

MIRJOLET C., TRUC G. Abscopal effect: Myth or reality? [En ligne] *Cancer Radiother.*, 25(6-7), pp. 533-536. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.07.002>

MODING EJ *et al.* (2015) Tumor cells, but not endothelial cells, mediate eradication of primary sarcomas by stereotactic body radiation therapy [En ligne]. *Sci Transl Med*, 7(278), Disponible sur : <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa4214>.

MUZ B., DE LA PUENTE P., AZAB F., AZAB AK. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy [En ligne]. *Hypoxia (Auckl)*, 3, pp. 83-92. Disponible sur : <https://doi.org/10.2147/HP.S93413>

NAGATA K. (2019) A retrospective analysis of radiation oncology related scientific articles in the journal Veterinary Radiology and Ultrasound: Trends over 40 years (1976-2015) [En ligne]. *Vet Radiol Ultrasound*, 60(3), p. 351-357. Disponible sur : <https://doi.org/10.1111/vru.12716>

NEHS *et al.* (2011) Necroptosis is a novel mechanism of radiation-induced cell death in anaplastic thyroid and adrenocortical cancers [en ligne] Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.09.012>

NODTVEDT A., BERKE O., BONNETT B., BRONDEN L. (2012) Current status of canine cancer registration - report from an international workshop, *Veterinary and Comparative Oncology*, 10, pp. 95-101. Disponible sur : <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2011.00279.x>

NOLAN MW, GIEGER TL. (2019) Update in Veterinary Radiation Oncology: Focus on Stereotactic Radiation Therapy [En ligne]. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, 49(5), pp. 933-947. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.05.001>

NOLAN MW., KENT M., BOSS MK. (2019) Emerging Translational Opportunities in Comparative Oncology With Companion Canine Cancers: Radiation Oncology [En ligne]. Disponible sur : <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01291>

ORRENIUS S., ZHIVOTOVSKY B., NICOTERA P. (2003). Calcium: Regulation of cell death: the calcium–apoptosis link, 4(7), pp. 552–565 [en ligne]. Disponible sur : <https://doi.org/10.1038/nrm1150>

OTAHAL *et al.*, Dosimetric comparison of MRI-based HDR brachytherapy and stereotactic radiotherapy in patients with advanced cervical cancer: a virtual brachytherapy study [En ligne]. *Rep Pract Oncol Radiother.*, 19(6), pp. 399-404. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2014.04.005>

OZAKI T, NAKAGARA A. p53: the attractive tumor suppressor in the cancer research field [En ligne]. *J Biomed Biotechnol.*, Disponible sur : <https://doi.org/10.1155/2011/603925>

PAOLINI L., SALDMANN A., TARTOUR E., Académie nationale de médecine (2021) Lymphocytes TCD8 et immunothérapie anti-tumorale : rôle et ciblage [En ligne]. Disponible

sur : <https://www.academie-medecine.fr/lymphocytes-t-cd8-et-immunotherapie-anti-tumorale-role-et-ciblage-therapeutique/>

PARLATO S., *et al.* CD95 (APO-1/Fas) linkage to the actin cytoskeleton through ezrin in human T lymphocytes: a novel regulatory mechanism of the CD95 apoptotic pathway [En ligne]. *EMBO J.*, 19(19), pp. 5123-5134. Disponible sur : <https://doi.org/10.1093/emboj/19.19.5123>

PETERSON M. (2006) Radioiodine Treatment of Hyperthyroidism [En ligne] *Clin Tech Small Anim Pract*, 21(1), pp.34-39. Disponible sur : <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2005.12.006>

PHAN M, KIM C, MUTSAERS A., POIRIER V, COOMBER B. Modulation of mTOR signaling by radiation and rapamycin treatment in canine mast cell cancer cells [en ligne]. *Can J Vet Res.*, 86(1), pp. 3-12. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc8697317/>

PITTI RM. *et al.* Genomic amplification of a decoy receptor for Fas ligand in lung and colon cancer [En ligne]. *Nature.*, 396(6712), pp. 699-703. Disponible sur : <https://doi.org/10.1038/25387>

PLA P. Université Paris-Saclay (2021) L'apoptose [en ligne]. Disponible sur : <https://bcgdevelop.fr/lapoptose/>

PLA P. Université Paris-Saclay (2021) Voies de signalisation WNT [en ligne]. Disponible sur : <https://bcgdevelop.fr/voies-de-signalisation-wnt/>

PORTELLA L. et SCALLA S. (2019) Ionizing radiation effects on the tumor microenvironment [en ligne], 46(3), pp. 254-260. Disponible sur : <https://doi.org/10.1053/j.seminocol.2019.07.003>.

PRASAD R., BEARD W.A., BATRA V.K., LIU Y., SHOCK D.D., WILSON S.H. (1996) A review of recent experiments on step-to-step “hand-off” of the DNA intermediates in mammalian base excision repair pathways. *Mol. Biol.* 2011, 45, pp. 586–600

PROUTEAU A., ANDRE C. (2019) Canine Melanomas as Models for Human Melanomas: Clinical, Histological, and Genetic Comparison [En ligne]. *Genes (Basel)*, 10(7), E501. Disponible sur : <https://doi.org/10.3390/genes10070501>

RAPPORT CGAAER. (2018) Section 5 : Recherche, Formation et Métier. Le développement de la médecine vétérinaire spécialisée en animaux de compagnie et animaux de sport dans les écoles nationales vétérinaires. p41-42

REINHARDT H.C., SCHUMACHER B. The p53 network: Cellular and systemic DNA damage responses in aging and cancer. *Trends Genet.* 2012, 28, pp. 128–136 [en ligne]. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.tig.2011.12.002>

REITS *et al.* (2006) Radiation modulates the peptide repertoire [en ligne]. Disponible sur : <https://doi.org/10.3390/biology9080191>

RICHTER C., FREI B. (1988) Ca²⁺ release from mitochondria induced by prooxidants. *Free Radic. Biol. Med.*, 4, pp. 365–375.

ROCKWELL S. *et al.* (2009) Hypoxia and radiation therapy: Past history, ongoing research, and future promise. *Curr Mol Med*, 9(4), pp. 442–458. Disponible sur : <https://doi.org/10.2174%2F156652409788167087>

RONCO C., MARTIN AR., DEMANGE L., BENHIDA R. (2017) ATM, ATR, CHK1, CHK2 and WEE1 inhibitors in cancer and cancer stem cells [En ligne] *Medchemcomm.*, 8(2), pp. 295-319. Disponible sur : <https://doi.org/10.1039/c6md00439c>

RUDER B. *et al.* (2020) Viral FLIP blocks Caspase-8 driven apoptosis in the gut in vivo. *PLoS ONE*, 15(1). Disponible sur : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228441>

SANTEVET. (2021) Les Français, leurs chiens et chats et l'assurance animale. <https://www.santevet.com/articles/les-francais-leurs-chiens-et-chats-et-l-assurance-animale>

SANTIN *et al.* (1997) Effects of irradiation on the expression of major histocompatibility complex class I antigen and adhesion costimulation molecules ICAM-1 in human cervical cancer [en ligne]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 39(3), pp. 737-742. Disponible sur : [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(97\)00372-6](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(97)00372-6)

SCHAUE D, MCBRIDE WH (2015). Opportunities and challenges of radiotherapy for treating cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* [en ligne]. Disponible sur : <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.120>

SEO J. *et al.* Kilovoltage radiotherapy for companion animals: dosimetric comparison of 300 kV, 450 kV, and 6 MV X-ray beams [En ligne]. *J Vet Sci*, 19(4), pp. 550-556. Disponible sur : <https://doi.org/10.4142/jvs.2018.19.4.550>

SERRES F. TIERNY D., HIDALGO A. (2010) La curiethérapie : une méthode d'irradiation précise et rapide - Le Point Vétérinaire n° 305 Disponible sur : <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/le-point-veterinaire/article/n-305/la-curietherapie-une-methode-d-irradiation-precise-et-rapide.html>

SERVAGI-VERNAT *et al.* Apport de la RCMI rotationnelle et de la tomothérapie hélicoïdale dans les cancers pelviens : étude dosimétrique prospective sur 51 patients. *Cancer/Radiothérapie*, 18(2), pp. 111-118. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2013.12.008>

SETOGUCHI A. *et al.* (2001) Results of hyperamplification of centrosomes in naturally developing tumors of dogs [En ligne]. *Am J Vet Res.*, 62(7), pp. 1134-1141. Disponible sur : <https://doi.org/10.2460/ajvr.2001.62.1134>

SHIBAMOTO Y., KUBOTA T., KISHII K., TSUJINATI M. (2000) Radiosensitivity of human pancreatic cancer cells in vitro and in vivo, and the effect of a new hypoxic cell sensitizer, doranidazole [En ligne]. *Radiother Oncol.*, 56(2), pp. 265-270. Disponible sur : [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(00\)00181-x](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(00)00181-x)

SMITS V.A., KLOMPMAKER R., VALLENIUS T., RIJKSEN G., MAKELA T.P., MEDEMA R.H. (2000) p21 inhibits Thr161 phosphorylation of CDC2 to enforce the G2 DNA damage checkpoint [en ligne]. Disponible sur : <https://doi.org/10.1074/jbc.M005437200>

STONE HB, PETERS LJ, MILAS L. (1979) Effect of host immune capability on radiocurability and subsequent transplantability of a murine fibrosarcoma [En ligne]. Journal of the National Institute Cancer. Disponible sur : <https://doi.org/10.1093/JNCI%2F63.5.1229>

SUN L., JIAXI W., FENGHE D., XIANG C., ZHIJIAN J. (2013) Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway [En ligne]. Science, 339(6121), pp. 786-791 Disponible sur : <https://doi.org/10.1126/science.1232458>

TBATIMENT INDUSTRIEL. (2022) *Construction d'un bâtiment industriel, quel coût au m²*. <https://thibautbatimentindustriel.fr>

TODD VM, JOHNSON RW. (2020) Hypoxia in bone metastasis and osteolysis. *Cancer Lett.*, 489, pp. 144-154. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.06.004>

VAN OYSTAEYEN B. (2018) Les accélérateurs linéaires [En ligne]. Disponible sur : <https://radiotherapie-tenon.aphp.fr/les-techniques-de-traitement/les-accelerateurs-lineaires-2/>

VANPOUILLE-BOX C. *et al.* (2017) DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity [En ligne] *Nat Commun*, 8, pp.1618. Disponible sur : <https://doi.org/10.1038/ncomms15618>.

VERAN, L. (2021) Présentation réalisée au cours de la formation de Master en Management et Communication des Structures Vétérinaires Libérales 'Comptabilité générale'.

WEINBERG W.C., DENNING M.F. (2002) P21Waf1 control of epithelial cell cycle and cell fate. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*

WENDY A. *et al.* (2007) WNT/ β -catenin mediates radiation resistance of mouse mammary progenitor cells [en ligne]. Disponible sur : <https://doi.org/10.1073/pnas.0606599104>

WOODWARD *et al.* (2007) Wnt/b-catenin mediates radiation resistance of mouse mammary progenitor cells. *P Natl Acad Sci USA*, 104, pp. 618–623

XIA L. *et al.* (2018) Role of the NF κ B-signaling pathway in cancer [En ligne]. *Onco Targets Ther.*, 11, pp. 2063-2073. Disponible sur : <https://doi.org/10.2147/OTT.S161109>

YU Z., PESTELL TG., LISANTI MP., PESTELL RG. Cancer Stem Cells [En ligne]. *Int J Biochem Cell Biol.*, 44(12), pp. 2144-2151. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2012.08.022>

ZHANG N. et Bevan MJ. (2011) CD8+ T Cells: Foot Soldiers of the Immune System. [En ligne] *Immunity*, 35(2), pp. 161-168. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.07.010>

ZHANG R., LIU F. (2022) Cancer-associated fibroblast-derived gene signatures predict radiotherapeutic survival in prostate cancer patients [En ligne]. *J Transl Med.*, 20(1), pp. 453. Disponible sur : <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03656-5>

ANNEXE 1 : Devis machine orthovoltage (SEEmed, 2022)



27, Rue Mare à Tissier
91280 St Pierre du Perray
Tél : 01 60 75 50 09
Fax : 01 60 75 52 56
Email : contact@seemed.eu

TVA : FR12490933199
Siret : 49093319900021
Capital Social : 650 000.00 €

Devis en Euros DE11331

VetAgro Sup
1 Av. Bourgelat
69280 Marcy-l'Etoile

Code Client : LY-VETAGRO
TVA Intra :

Date	Date de validité	Mode de règlement	Délai de Livraison	Votre Contact
03/05/2022	02/07/2022	Acompte 40% à la commande, solde à réception de Facture	A confirmer	Dominique IACCHETTI

Référence	Description	Qté	P.U. HT	% Rem	Montant HT
GU-XSTRAHL PLAF	<p>OFFRE EXCEPTIONNELLE POUR MARCHE VETERINAIRE SOUS CONDITION DE VALIDATION D'UN CONTRAT DE MAINTENANCE DE 5 ANS POST GARANTIE (VOIR DEVIS CONTRAT DE MAINTENANCE)</p> <p>CONFIGURATION AU PLAFOND XSTRAHL300 - Modèle XS9006 (fixation au plafond)</p> <p>L'offre Comprend :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 Tube RX 300kV métal céramique - Système de dosimétrie intégré - 1 Générateur haute tension avec système de refroidissement liquide - 1 contrôleur RX et son moniteur - 1 Unité de contrôle TP2 - 1 Interface Physique FISICA - 1 Interface Clinique CONCERTO - Câble Haute tension - Boite de distribution - Refroidisseur (eau/air ou eau/eau au choix) - 1 Filtre de démarrage - Connectique - Manuels technique et utilisateur - 1 An de garanti <p>6 applicateurs sont fournis :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 applicateurs à ouverture circulaires DSP 30 cm (3, 4 et 5 cm de diamètre) - 3 applicateurs carrés DSP 50 cm (8, 10 et 15 cm de côté) - 1 jeu de 9 Filtres Standards (60,80,100,120,150,180, 200, 250, 300 kV) <p>PC et installation non inclus</p>	1,00	388 089,00	30,00	271 662,30
XST-PC DELL	PC Dell ou équivalent	1,00	2 000,00		2 000,00
GU-INST-300	Installation XSTRAHL300	1,00	30 340,00		30 340,00
	L'installation comprend :				

Référence	Description	Qté	P.U. HT	% Rem	Montant HT
	<ul style="list-style-type: none"> - Le decaissage - L'assemblage du système - Le câblage du TP2 au système - La mise en route et les tests - La réception de l'équipement - 1 Visite Préventive 6 mois après la réception 				
XST-FORMATION	Formation sur site 1 journée	2,00	3 500,00		7 000,00
TRANSP	Frais de transport en sus <i>Sera évalué au moment du départ en fonction du poids</i> <i>Grille tarifaire disponible</i>	1,00	0,00		0,00

RIB : 10278 01003 00021064401 24 CCM Strasbourg
IBAN :FR76 1027 8010 0300 0210 6440 124

Taux	Base HT	Montant TVA
20,00	311 002,30	62 200,46

Bon pour Accord :

Total HT	311 002,30
Port HT	0,00
Total HT Net	311 002,30
Total TVA	62 200,46
Total TTC	373 202,76
Net à payer	373 202,76 €

ANNEXE 2 : Compte de résultat prévisionnel

Par souci de lisibilité, le compte de résultat prévisionnel est présenté jusqu'à la 8^{ème} année de fonctionnement. Le nombre de cas maximum est alors atteint et les résultats sont donc identiques de la 8^{ème} à la 15^{ème} année.

Hypothèse H1 :

Compte de résultat prévisionnel	Année N	Année N+1	Année N+2	Année N+3	Année N+4	Année N+5	Année N+6	Année N+7
Produits d'exploitation	238 464 €	272 160 €	311 472 €	356 400 €	409 536 €	471 312 €	754 200 €	780 000 €
Chiffre d'affaires HT protocoles palliatifs orthovoltage	18 144 €	20 736 €	23 760 €	27 216 €	31 104 €	35 856 €		
Chiffre d'affaires HT protocoles curatifs orthovoltage	220 320 €	251 424 €	287 712 €	329 184 €	378 432 €	435 456 €		
Chiffre d'affaires HT protocoles palliatifs mégavoltage							57 600 €	60 000 €
Chiffre d'affaires HT protocoles curatifs mégavoltage							696 600 €	720 000 €
Chiffre d'affaires HT hospitalisations							36 000 €	36 000 €
Charges d'exploitation	44 160 €	50 400 €	57 680 €	66 000 €	75 840 €	87 280 €	115 560 €	119 000 €
Achats consommables et produits anesthésiques HT	44 160 €	50 400 €	57 680 €	66 000 €	75 840 €	87 280 €	100 560 €	104 000 €
Achats consommables et entretien pour hospitalisation HT							15 000 €	15 000 €
Marge brute	194 304 €	221 760 €	253 792 €	290 400 €	333 696 €	384 032 €	638 640 €	661 000 €
Charges externes	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €	60 000 €	60 000 €
Maintenance	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €	60 000 €	60 000 €
Valeur ajoutée	164 304 €	191 760 €	223 792 €	260 400 €	303 696 €	354 032 €	578 640 €	601 000 €
Salaires employés	79 488 €	90 720 €	103 824 €	118 800 €	136 512 €	182 888 €	206 792 €	212 984 €
Main d'œuvre activité radiothérapie	79 488 €	90 720 €	103 824 €	118 800 €	136 512 €	157 104 €	181 008 €	187 200 €
Main d'œuvre hospitalisation	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	25 784 €	25 784 €	25 784 €
Excédent brut d'exploitation	84 816 €	101 040 €	119 968 €	141 600 €	167 184 €	171 144 €	371 848 €	388 016 €
Dotations aux amortissements bunker	33 333	33 333	33 333	33 333	33 333	33 333	33 333	33 333
Dotations aux amortissements hôpital	0	0	0	0	0	0,00	5139,33333	5139,33333
Dotations aux amortissements machine orthovoltage	51833,71667	51833,71667	51833,7167	51833,7167	51833,7167	51833,7167		0
Dotations aux amortissements machine mégavoltage	0	0	0	0	0	0	111111,111	111111,111
Résultat avant impôts	-351 €	15 873 €	34 801 €	56 433 €	82 017 €	85 977 €	222 264 €	238 432 €
Impôt sur les sociétés	0 €	3 968 €	8 700 €	14 108 €	20 504 €	21 494 €	55 566 €	59 608 €
Résultat net comptable	-351 €	11 905 €	26 101 €	42 325 €	61 513 €	64 483 €	166 698 €	178 824 €

En utilisant l'hypothèse H2, la capacité de traitements maximale serait atteinte dès la deuxième année.

Compte de résultat prévisionnel								
	Année N	Année N+1	Année N+2	Année N+3	Année N+4	Année N+5	Année N+6	Année N+7
Produits d'exploitation	527 040 €	561 600 €	561 600 €	561 600 €	561 600 €	561 600 €	754 200 €	780 000 €
Chiffre d'affaires HT protocoles palliatifs orthovoltage	52 704 €	43 200 €	43 200 €	43 200 €	43 200 €	43 200 €		
Chiffre d'affaires HT protocoles curatifs orthovoltage	474 336 €	518 400 €	518 400 €	518 400 €	518 400 €	518 400 €		
Chiffre d'affaires HT protocoles palliatifs mégavoltage							57 600 €	60 000 €
Chiffre d'affaires HT protocoles curatifs mégavoltage							696 600 €	720 000 €
Chiffre d'affaires HT hospitalisations							36 000 €	36 000 €
Charges d'exploitation	97 600 €	104 000 €	104 000 €	104 000 €	104 000 €	104 000 €	115 560 €	119 000 €
Achats consommables et produits anesthésiques HT	97 600 €	104 000 €	104 000 €	104 000 €	104 000 €	104 000 €	100 560 €	104 000 €
Achats consommables et entretien pour hospitalisation HT							15 000 €	15 000 €
Marge brute	429 440 €	457 600 €	457 600 €	457 600 €	457 600 €	457 600 €	638 640 €	661 000 €
Charges externes	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €	60 000 €	60 000 €
Maintenance	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €	30 000 €	60 000 €	60 000 €
Valeur ajoutée	399 440 €	427 600 €	427 600 €	427 600 €	427 600 €	427 600 €	578 640 €	601 000 €
Salaires employés	175 680 €	187 200 €	187 200 €	187 200 €	187 200 €	212 984 €	206 792 €	212 984 €
Main d'œuvre activité radiothérapie	175 680 €	187 200 €	187 200 €	187 200 €	187 200 €	187 200 €	181 008 €	187 200 €
Main d'œuvre hospitalisation	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	25 784 €	25 784 €	25 784 €
Excédent brut d'exploitation	223 760 €	240 400 €	240 400 €	240 400 €	240 400 €	214 616 €	371 848 €	388 016 €
Dotations aux amortissements bunker	33 333	33 333	33 333	33 333	33 333	33 333	33 333	33 333
Dotations aux amortissements hôpital	0	0	0	0	0	0,00	5139,33333	5139,33333
Dotations aux amortissements machine orthovoltage	51833,71667	51833,71667	51833,7167	51833,7167	51833,7167	51833,7167		0
Dotations aux amortissements machine mégavoltage	0	0	0	0	0	0	111111,111	111111,111
Résultat avant impôts	138 593 €	155 233 €	155 233 €	155 233 €	155 233 €	129 449 €	222 264 €	238 432 €
Impôt sur les sociétés	34 648 €	38 808 €	38 808 €	38 808 €	38 808 €	32 362 €	55 566 €	59 608 €
Résultat net comptable	103 945 €	116 425 €	116 425 €	116 425 €	116 425 €	97 087 €	166 698 €	178 824 €

ANNEXE 3 : Classification VTROG des effets secondaires précoces

Organ/Tissue	0	1	2	3
Skin/hair	no change over baseline	erythema, dry desquamation, alopecia/epilation	patchy moist desquamation without edema	confluent moist desquamation with edema and/or ulceration, necrosis, hemorrhage
Mucous membranes/oral cavity	no change over baseline	injection without mucositis	patchy mucositis with patient seemingly painfree	confluent fibrinous mucositis necessitating analgesia, ulceration, hemorrhage, necrosis
Eye	no change over baseline	mild conjunctivitis and/or scleral injection	KCS requiring artificial tears, moderate conjunctivitis or iritis necessitating therapy	severe keratitis with corneal ulceration and/or loss of vision, glaucoma
Ear	no change over baseline	mild external otitis with erythema, pruritis 2° to dry desquamation not requiring therapy	moderate external otitis requiring topical medication	severe external otitis with discharge and moist desquamation
Lower GI	no change over baseline	change in quality of bowel habits not requiring medication, rectal discomfort	diarrhea requiring parasympatholytic medications, rectal discomfort requiring analgesia	diarrhea requiring parenteral support, bloody discharge necessitating medical attention, fistula, perforation
Genitourinary	no change over baseline	change in frequency of urination not requiring medication	change in frequency of urination necessitating medication	gross hematuria or bladder obstruction
CNS	no change over baseline	minor neurologic findings not necessitating more than prednisone therapy	neurologic findings necessitating more than prednisone therapy	serious neurologic impairment such as paralysis, coma, obtunded
Lung	no change over baseline	alveolar infiltrate; cough requiring no treatment	dense alveolar infiltrate; cough requiring treatment	dyspnea

D'après Ladue T. Klein MK. (2001)

ANNEXE 4 : Classification VTROG des effets secondaires tardifs

Organ/Tissue	0	1	2	3
Skin/hair	none	alopecia, hyperpigmentation, leukotrichia	asymptomatic induration (fibrosis)	severe induration causing physical impairment, necrosis
CNS	none	mild neurologic signs not necessitating more than prednisone therapy	neurologic signs necessitating more than prednisone therapy	seizures, paralysis, coma
Eye	none	asymptomatic cataracts, KCS	symptomatic cataracts, keratitis, corneal ulceration, minor retinopathy, mild to moderate glaucoma	panophthalmitis, blindness, severe glaucoma, retinal detachment
Bone	none	pain on palpation	radiographic changes	necrosis
Lung	none	patchy radiographic infiltrates	dense radiographic infiltrates	symptomatic fibrosis, pneumonitis
Heart	none	ECG changes	pericardial effusion	pericardial tamponade, congestive heart failure
Joint	none	stiffness	decreased range of motion	complete fixation
Bladder	none	microscopic hematuria	pollakiuria, dysuria, hematuria	contracted bladder

D'après Ladue T. Klein MK. (2001)

MISE EN PLACE D'UN CENTRE DE RADIOTHERAPIE VETERINAIRE, ENJEUX ET CONTRAINTES

Auteur

BELLOT Valentin

Résumé

La radiothérapie présente un intérêt médical certain, dont les mécanismes sont partiellement élucidés et présentés dans ce travail, et se doit de devenir plus accessible aux propriétaires afin de perfectionner les prises en charge proposées.

La suite de ce travail a donc été de s'intéresser aux enjeux stratégiques et financiers de la création de ce service. Elle permet d'appréhender globalement le projet en évaluant sa fiabilité et sa rentabilité du projet. Pour cela, nous avons pu échanger avec différents acteurs du secteur : des cliniques équipées qui ont de l'expérience, des organismes de contrôle accrédités et des fournisseurs.

Nous avons pu dégager nos préconisations pour mettre en place un service de radiothérapie. Le plus pertinent est une implantation progressive de la radiothérapie, en contenant les coûts durant les premières années « test » avec une machine de radiothérapie moins onéreuse. Cependant, il nous a semblé pertinent que les infrastructures soient d'ores et déjà adaptées à accueillir une machine plus puissante afin de ne pas multiplier les coûts de construction.

Mots-clés

Radiothérapie, oncologie, analyse stratégique, analyse financière, seuil de rentabilité.

Jury

Président du jury : Pr **ZIMMER Luc**
Directeur de thèse : Pr **CHABANNE Luc**
Assesseur : Pr **PONCE Frédérique**