



THERAPEUTIQUE ANTI-CANCEREUSE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

Considérations générales et médicaments avec AMM vétérinaire

Hervé Lefebvre

Objectifs pédagogiques

- Å Définir les différents types de chimiothérapie anti-cancéreuse
- Å Rappeler les contraintes liées à la chimiothérapie
- Å Présenter les médicaments anti-cancéreux à usage humain autorisés pour un usage vétérinaire
- Å Présenter les médicaments anti-cancéreux avec une AMM vétérinaire

Plan

- À Prévalence des cancers chez les carnivores domestiques
- À Rappels physiopathologiques
- À Chimiothérapie anticancéreuse : définitions
- À Médicaments cytotoxiques autorisés en France
- À Médicaments anti-cancéreux avec une AMM vétérinaire

Plan

À **Prévalence des cancers chez les carnivores domestiques**

À Rappels physiopathologiques

À Chimiothérapie anticancéreuse : définitions

À Médicaments cytotoxiques autorisés en France

À Médicaments anti-cancéreux avec une AMM vétérinaire

Prévalence des cancers chez les carnivores domestiques

À Chiens

- À Cause de mortalité la plus fréquente
- À Prévalence accrue avec l'âge
 - À Plus de 50% des chiens âgés > 10 ans développent un cancer
- À Incidence 10 fois plus élevée chez le chien que chez l'homme, malgré une exposition similaire aux agents cancérogènes de l'environnement:
 - À Espérance de vie plus courte
 - À Prédispositions raciales

*Chibuk et al, Front Vet Sci 2021
Mar 23;8:664718*

À US



À 4-6 millions de nouveaux cas/an (population globale 90 M)



À 1.8 millions de nouveaux cas/an (population globale 330 M)

Cause de mortalité chez les carnivores domestiques

À Dans une étude US (~75000 chiens) :

À Cause la plus fréquente de mortalité dans 73 des 82 races étudiées.

À Cause de mortalité la plus fréquente chez le chiens âgés de > 1 ans

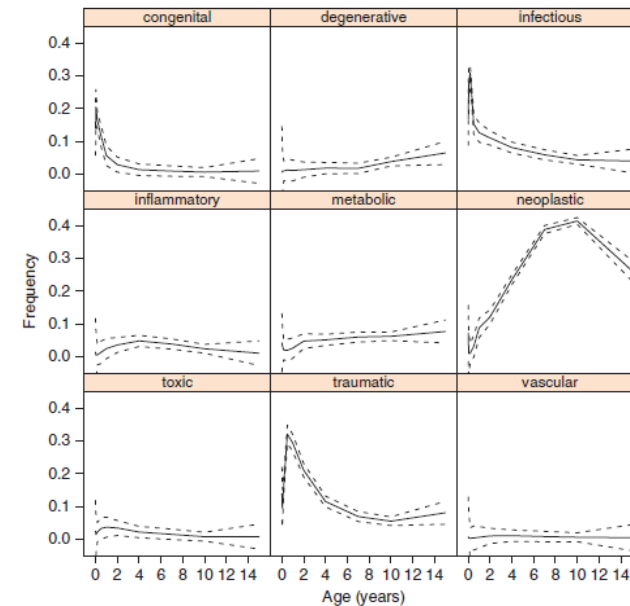


Fig 3. Relative frequency of causes of death by pathophysiologic process (PP), as a function of age (years) for all breeds with more than 100 representatives (n = 46,720, excluding 25,656 individuals unclassified for PP). Lines are as described in Figure 2.

Prédispositions raciales

Å Races présentant la proportion la plus élevée de mortalité due au cancer

Å Bouvier bernois : 54.6%

Å Golden retriever : 49.9%

Å Scottish terrier : 47.6%

Å Bouvier des Flandres : 46.6%

Å Boxer : 44.3%

Fleming et al. J Vet Intern Med 2011;25(2):187-98

Å Ex: Ostéosarcome canin

Edmunds et al. Canine Med Genet 2021 Mar 10;8(1):2

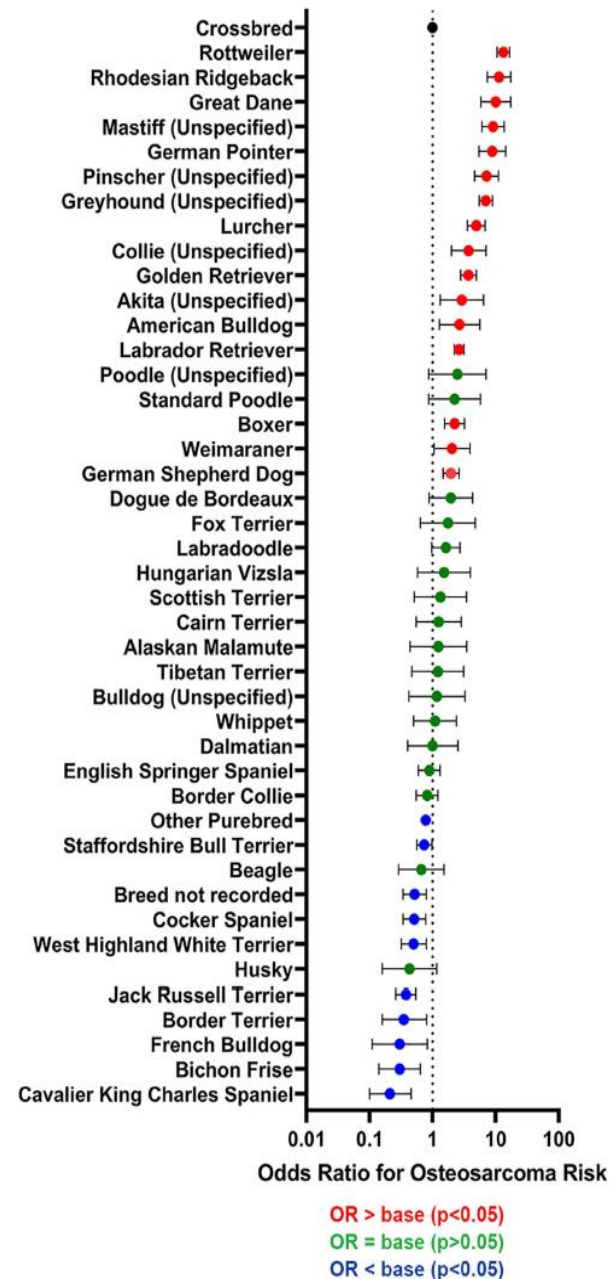


Fig. 2 Breed multivariable logistic regression results. Forest plot of Odds Ratios ($\pm$ 95% confidence intervals) for osteosarcoma risk by dog breed, from multivariable analysis (Table 2) accounting for age and sex/neuter status. Cases were dogs with osteosarcoma confirmed by analysis of biopsies submitted to VPG Histology between 2008 and 2020 and controls were dogs enrolled in the VetCompass™ database during 2016

Cancers fréquemment observés

À Chien

À Adénocarcinome du sac anal

À Lymphome

À Tumeur mammaire

À Mastocytome

À Mélanome de la cavité buccale

À Ostéosarcome

À Hemangiosarcome splénique

À Chat

À Lymphome

À Tumeur mammaire

À Carcinome épidermoïde

À Fibrosarcome

Plan

À Prévalence des cancers chez les carnivores domestiques

À **Rappels physiopathologiques**

À Chimiothérapie anticancéreuse : définitions

À Médicaments cytotoxiques autorisés en France

À Médicaments anti-cancéreux avec une AMM vétérinaire

Rappels physiopathologiques

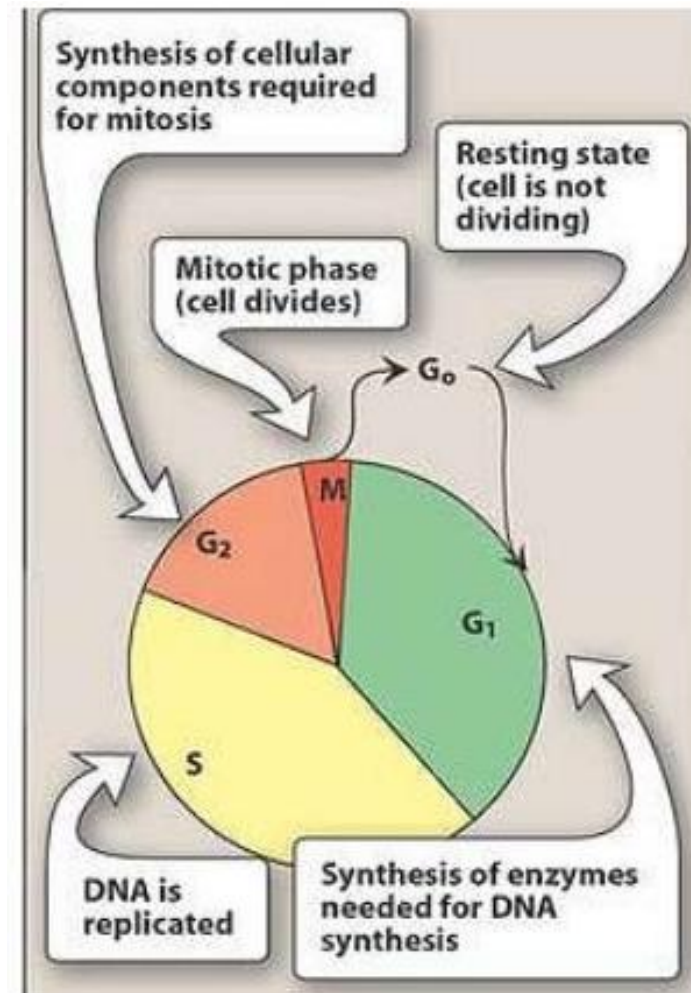
Phase du cycle cellulaire

G₁ : transcription active et synthèse protidique

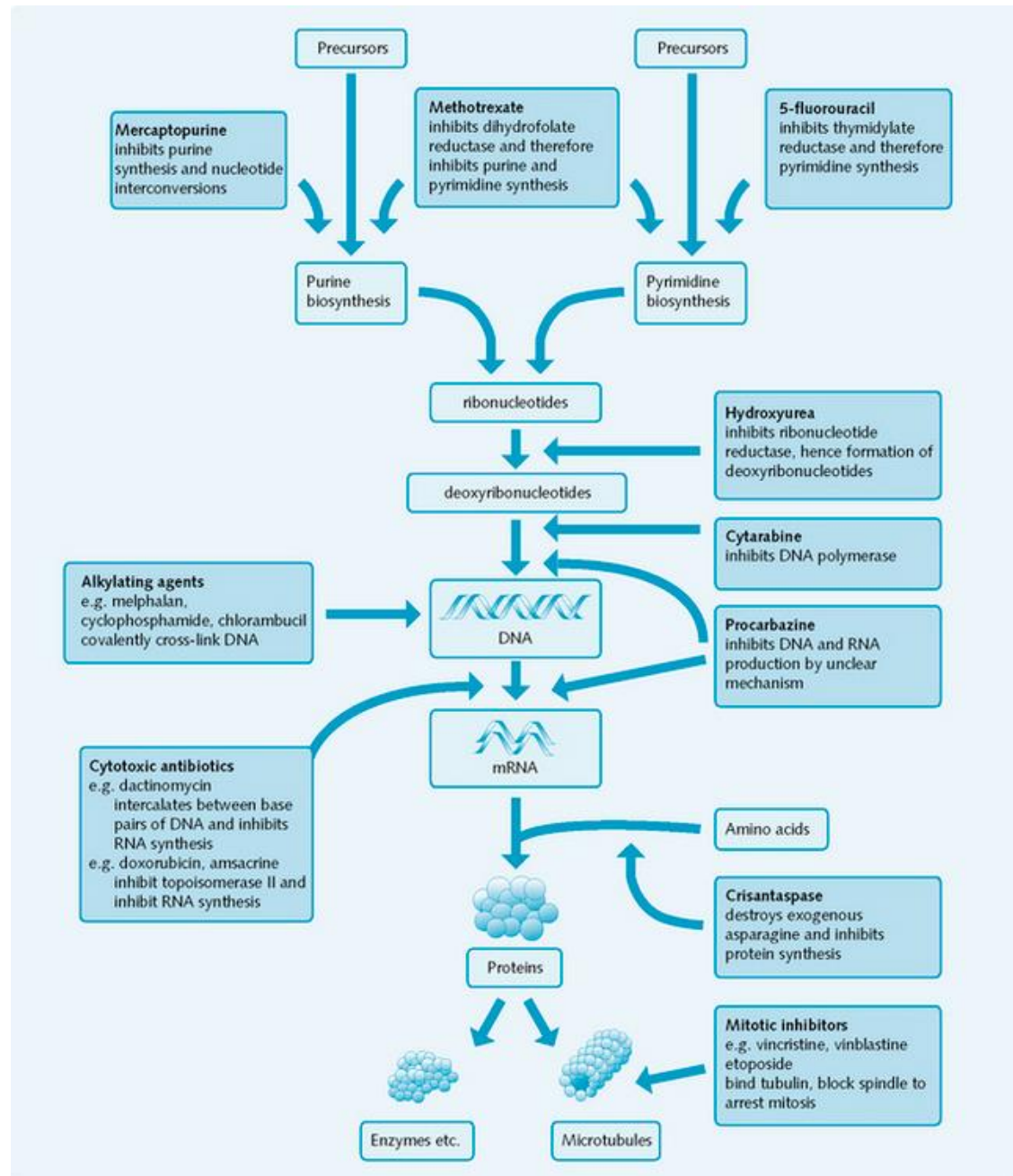
S : phase de réplication de l'ADN et duplication chromosomique

G₂ : croissance et préparation de la mitose

M : Mitose



Mode d'action des agents cytotoxiques agissant sur la division cellulaire



Rappels physiopathologiques

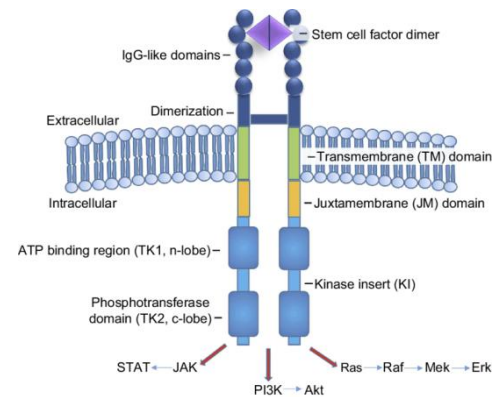
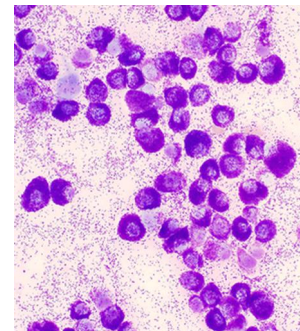
À 20ème siècle, cancer
caractérisé
uniquement par :

À Localisation

À Caractéristiques
histologiques

À Aujourd'hui, outils
moléculaires

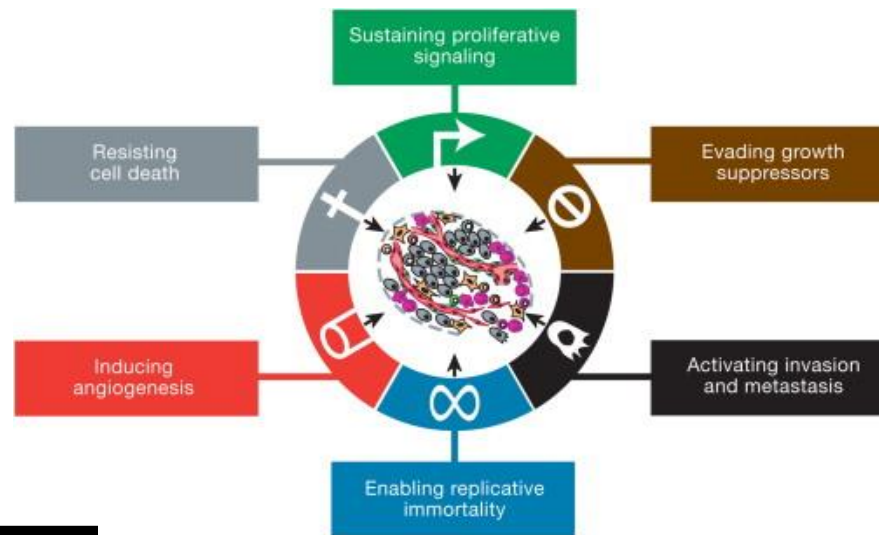
À Altérations génomiques



Rappels physiopathologiques

Å Etapes clés

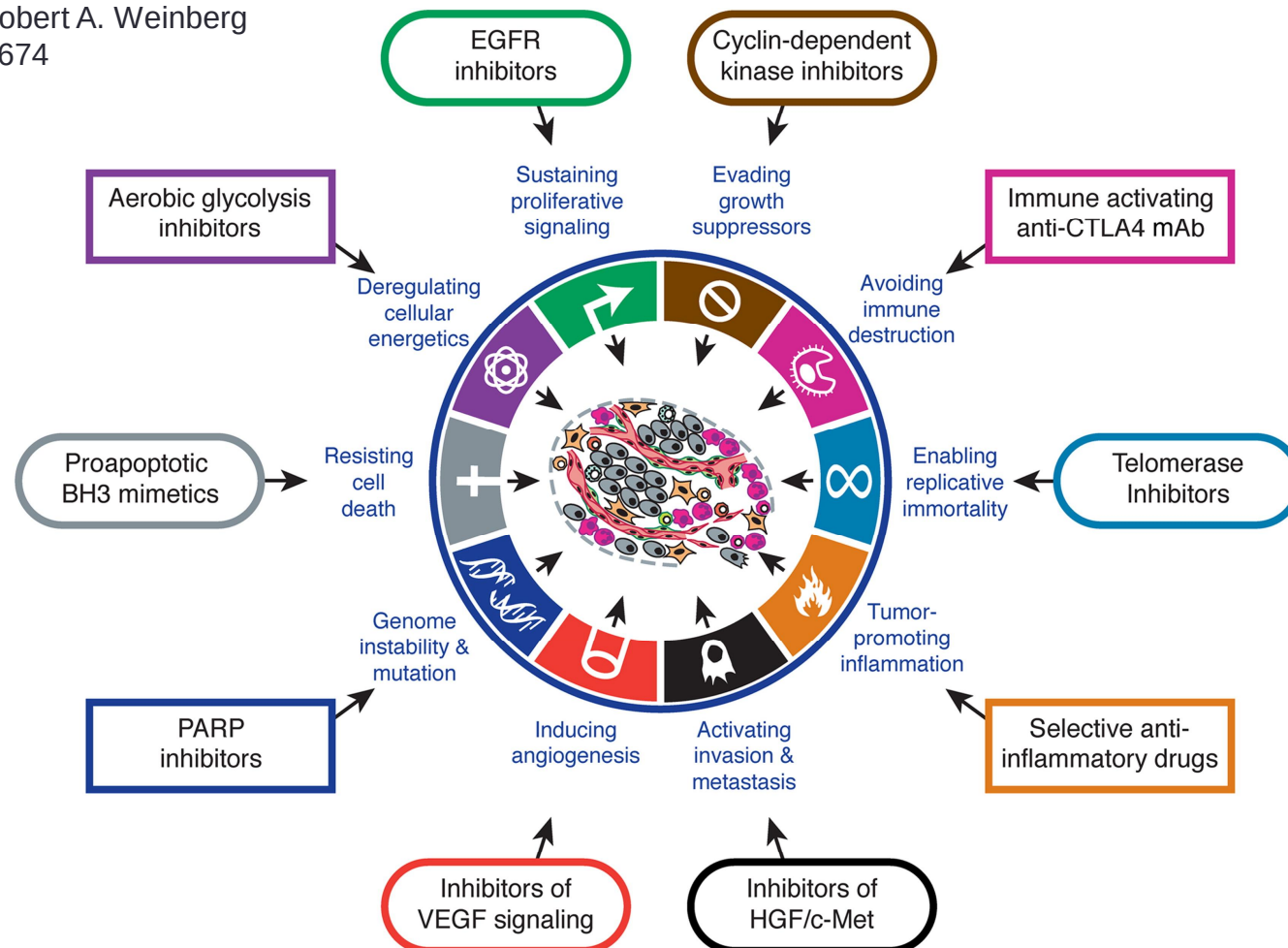
- Å activation constitutive de signaux de prolifération,
- Å neutralisation de régulateurs négatifs du cycle cellulaire,
- Å perte de sensibilité aux signaux de mort,
- Å modifications du métabolisme énergétique,
- Å instabilité génétique,
- Å échappement à la réponse immunitaire,
- Å capacité à promouvoir une néoangiogenèse ou une réaction inflammatoire, métastase



Douglas Hanahan, Robert A. Weinberg
Cell 2011; 144 :646-674

Rappels physiopathologiques

Douglas Hanahan, Robert A. Weinberg
Cell 2011; 144 :646-674



Cibles thérapeutiques

⌘ **Médicaments bloquant la réplication de l'ADN et empêchant la transcription**

- ⌘ Agents alkylants
- ⌘ Inhibiteurs de topoisomérases
- ⌘ Agents intercalants
- ⌘ Anti-métaboliques (anti-foliques, anti-pyrimidiques, anti-puriques)

⌘ **Médicaments agissant au niveau des microtubules (fuseau mitotique)**

- ⌘ Alcaloïdes de la pervenche
- ⌘ Taxanes

⌘ **Hormonothérapies anticancéreuses**

- ⌘ Hormones stéroïdiennes (oestrogènes, progestérone, androgènes, corticostéroïdes) intervenant dans le contrôle de la prolifération de certains tissus (glande mammaire, prostate, cellules lymphoïdes).

⌘ **Immunomodulateurs**

⌘ **Thérapeutiques ciblées**

- ⌘ Ex : inhibiteurs des tyrosine kinases

Plan

À Prévalence des cancers chez les carnivores domestiques

À Rappels physiopathologiques

À **Chimiothérapie anticancéreuse : définitions**

À Médicaments cytotoxiques autorisés en France

À Médicaments anti-cancéreux avec une AMM vétérinaire

Chimiothérapie : définitions

Å La chimiothérapie est un traitement anti-cancereux médicamenteux systémique (qui agit dans tout l'organisme).

Å Elle consiste à administrer des médicaments chargés d'éliminer les cellules à développement rapide, caractéristiques du cancer.

Å ≠ radiothérapie : rayonnements ionisants au niveau de la tumeur pour détruire les cellules cancéreuses (traitement loco-régional)

Chimiothérapie : définitions

À Types :

À Chimiothérapie **neo-adjuvante**

À proposée avant une chirurgie afin de diminuer la taille de la tumeur, faciliter l'opération et diminuer le risque de récurrence

À Chimiothérapie **adjuvante**

À souvent proposée à la suite d'une intervention chirurgicale, permet de détruire les cellules cancéreuses encore présentes, de diminuer les risques de récurrence et de métastases.

À Chimiothérapie **palliative** (c'est-à-dire sans possibilité de guérison)

À réalisée au stade métastatique, lorsque les cellules cancéreuses se sont diffusées dans l'organisme.

À Chimiothérapie **d'induction**

À utilisation initiale de la chimiothérapie pour induire une rémission.

À Chimiothérapie **de maintenance**

À après induction de la rémission, pour maintenir une rémission stable

À Chimiothérapie **métronomique**

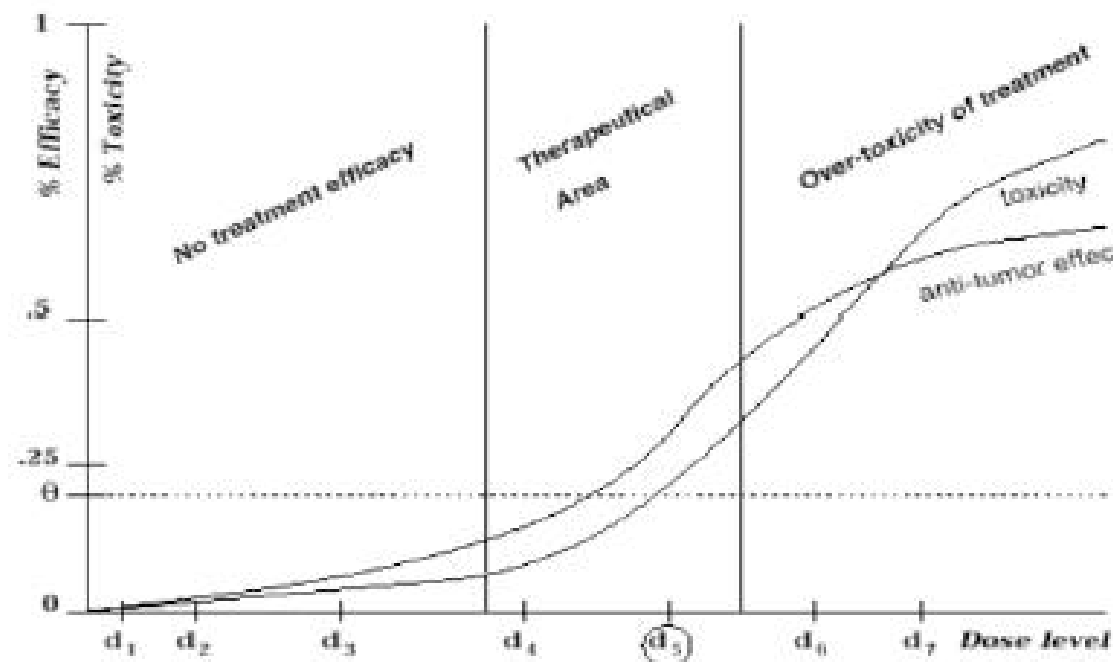
À administration continue d'agents anticancéreux conventionnels à faible dose

À Chimiothérapie **combinée**

À association de plusieurs médicaments anticancéreux

Chimiothérapie : définitions

- ⌘ Index thérapeutique (Dose toxique/Dose thérapeutique) très faible
- ⌘ Toxicité : mesure indirecte de l'efficacité des anti-cancéreux → Dose maximale tolérée



Chimiothérapie : définitions

⌘ Dose : le plus souvent exprimée en mg/m² dans les protocoles de chimiothérapie disponibles dans la littérature

⌘ Surface corporelle : $(\text{Poids}^{0.67} \times K) / 10^4$

⌘ K=10 chez le chat, K=10.1 chez le chien

⌘ Attention :

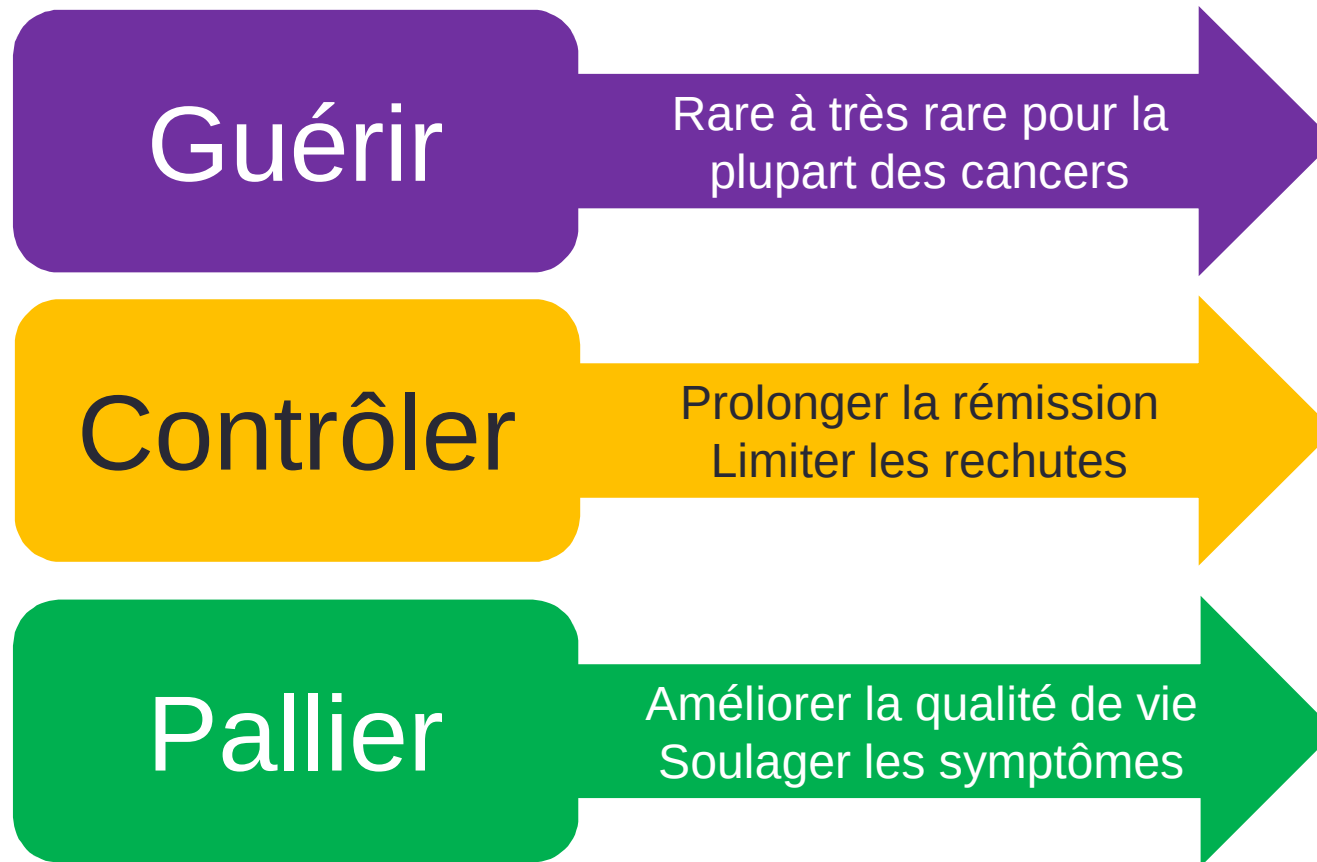
⌘ Empirique

⌘ Transposition directe de l'oncologie humaine

⌘ Table de conversion criticables

⌘ Risque de surdosage sur sujet de très petite taille

Chimiothérapie : objectifs



Chimiothérapie : objectifs

⌘ Sensibilité de la cellule tumorale à l'agent anticancéreux

⌘ Dépend de la pharmacocinétique, de la vascularisation tumorale, de la diffusion cellulaire, de la nature (létale ou sublétale) de la lésion cellulaire, et de la réponse cellulaire.

⌘ Cytotoxicité variable en fonction du stade de prolifération cellulaire :

⌘ cellules en phase de division rapide (le plus souvent)

⌘ cellules indifféremment au repos ou en division (ex: nitroso-urées (lomustine))

⌘ cellules dans une phase spécifique du cycle (ex: mitose pour les poisons du fuseau (ex: vinblastine))

→ **Forte variabilité interindividuelle de réponse thérapeutique et/ou toxique**

Chimiothérapie : résistance au traitement

• Mécanisme majeur d'échec thérapeutique

• Résistance intrinsèque de la cellule tumorale

• Mécanismes de transport ou métabolisme enzymatique intracellulaire
(ex: cellules cancéreuses d'origine épithéliale (carcinome))

• Résistance acquise par sélection

• Capture réduite • Ex: methotrexate

• Efflux augmenté • Ex: doxorubicine

• Activation diminuée • Ex: anti-métabolites

• Augmentation/diminution des cibles médicamenteuses • Ex:
doxorubicine

• Mutation de la cible/fixation diminuée • Ex: methotrexate

• Inactivation/détofixation de l'agent anticancéreux • Ex : cisplatine

• Augmentation de la réparation de l'ADN • Ex: cisplatine

• Redistribution intracellulaire de l'agent • Ex: doxorubicine

Chimiothérapie : toxicité pour l'animal

- Propriétés cancérogènes, mutagènes ou reprotoxiques
- Toxicité aiguë (pendant ou rapidement après l'administration)
 - Histaminolibération (ex: doxorubicine)
 - Nausée/vomissement liée à l'agent (cisplatine) ou à la vitesse d'administration (doxorubicine)
- Toxicité différée (2-14 jours post-administration)
 - Organes cibles : moelle osseuse, muqueuse gastrointestinale, gonades, poils
 - Conséquences : neutropénie (nadir = point le plus bas), nausée/vomissement/diarrhée, perte de poils, stérilité
- Toxicité chronique ou cumulée (plusieurs semaines/mois après le début du traitement)
 - Cardiomyopathie dilatée (doxorubicine)
 - Insuffisance rénale (cisplatine)

Chimiothérapie : toxicité pour l'opérateur et l'environnement

⚠ Risque professionnel

⚠ Pénétration par voie cutanée ou par inhalation de aérosols

⚠ Contamination fréquente des surfaces et des professionnels de santé humaine/animale

⚠ Arrêté du 18/06/2009 concernant l'emploi des médicaments anti-cancéreux en médecine vétérinaire



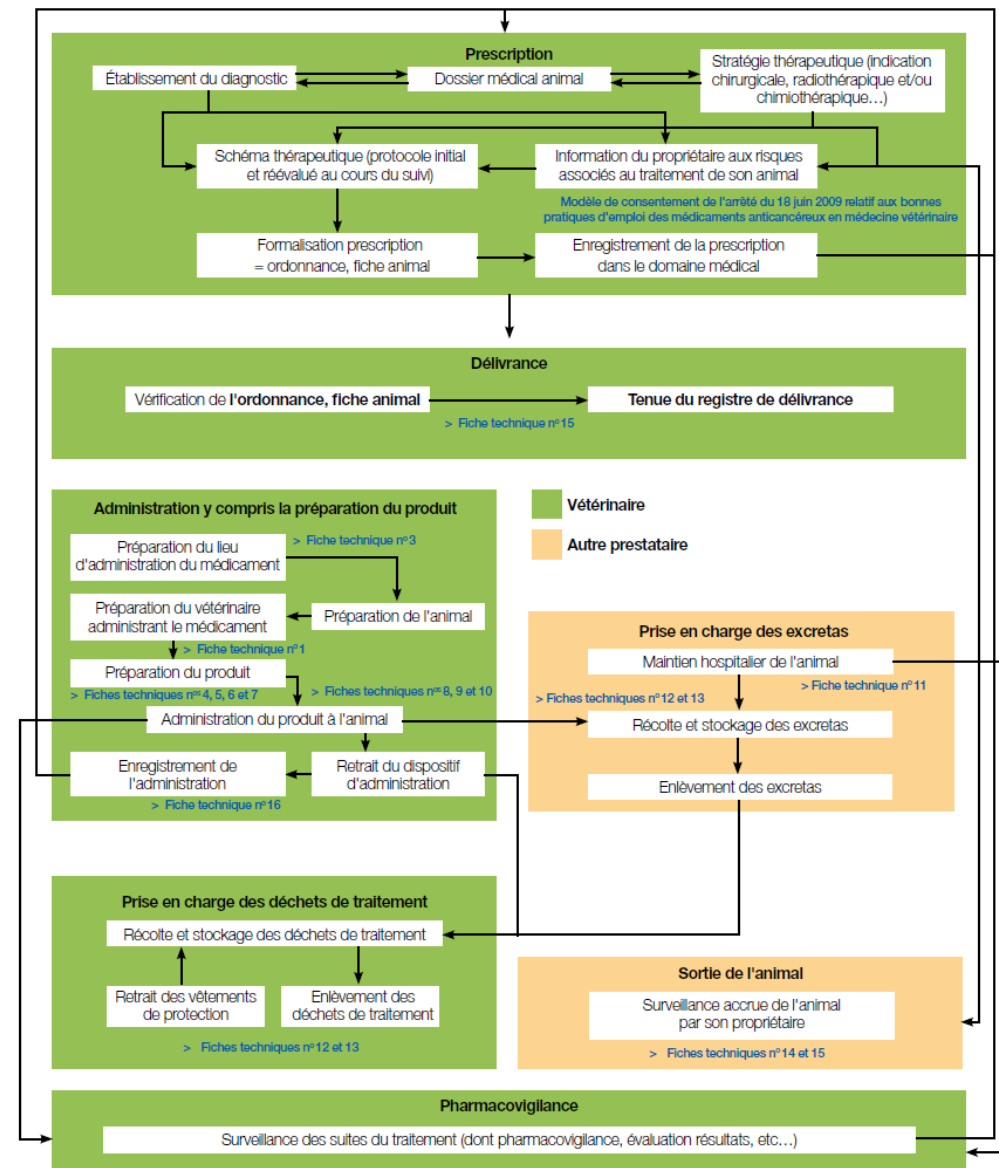
https://politiquedesante.fr/wp-content/uploads/2014/12/GUIDE_ANTI_K_cle05f153-1.pdf

Chimiothérapie : toxicité pour l'opérateur et l'environnement



Fixation au cathéter d'un dispositif d'injection en système clos : la seringue « Luer-Lock » vient se fixer au bout du dispositif.

https://politiquedesante.fr/wp-content/uploads/2014/12/GUIDE_ANTI_K_cle05f153-1.pdf



Plan

À Prévalence des cancers chez les carnivores domestiques

À Rappels physiopathologiques

À Chimiothérapie anticancéreuse : définitions

À **Médicaments cytotoxiques autorisés en France**

À Médicaments anti-cancéreux avec une AMM vétérinaire

Médicaments cytotoxiques hors AMM vétérinaire autorisés en France

À Médicaments
anticancéreux à usage
humain autorisés en
France (arrêté du
29/10/2009)

À Carboplatine
À Chlorambucil
À Cisplatine
À Cyclophosphamide
À Cytarabine
À Doxorubicine
À Lomustine
À Mitoxantrone
À Vinblastine
À Vincristine

Cisplatine et carboplatine

⌘ Sels de platine

⌘ Fixation sur la molécule d'ADN induisant des liaisons alkyles (ponts inter-brins ou intra-brins)

⌘ → inhibition de la réplication de l'ADN

⌘ → mort cellulaire

⌘ Administration intraveineuse

⌘ Elimination rénale

⌘ **Dose :**

⌘ Cisplatine : 50-70 mg/m² IV toutes les 3 semaines chez le chien

⌘ Carboplatine : 300 mg/m² IV chez le chien et 240 mg/m² chez le chat toutes les 3 semaines

⌘ Indications:

⌘ Cisplatine : carcinome à cellule squameuse, ostéosarcome, carcinome à cellules transitionnelles, adénocarcinome nasal

⌘ Carboplatine : ostéosarcome, carcinome

⌘ Toxicité

⌘ Cisplatine : néphrotoxicité (fluidothérapie), vomissement, contrindiquée chez le chat (↑ dème pulmonaire)

⌘ Carboplatine : moins toxique que le cisplatine, myélosuppression (nadir à 14 jours)

Cyclophosphamide (agent alkylant)

⌘ Pro-drogue

⌘ Métabolisme (P-450)

⌘ Indication (chimiothérapie combinée) :

⌘ Lymphomes, adénocarcinome mammaire

⌘ Dose:

⌘ Chien :

⌘ 250 mg/m² IV ou bolus oral, ou 50 mg/m² par jour pendant 3 jours, sur un cycle de 3 semaines

⌘ 10-15 mg/m²/j (chimiothérapie métronomique)

⌘ Toxicité

⌘ myélosuppression (neutropénie et thrombocytopénie)

⌘ troubles digestifs (chats)

⌘ perte de poils (vibrisse)

⌘ cystite hémorragique stérile (chien)

Chlorambucil (agent alkylant)

Indication :

- leucémie lymphocytaire
- lymphome
- mastocytome
- carcinome à cellules transitionnelles
- en remplacement du cyclophosphamide si cystite hémorragique

Toxicité

- myélosuppression

Dose :

- 3-6 mg/m² par jour pendant 1-2 semaines, puis 3-6 mg/m² en jour alterné (leucémie lymphocytaire du chien)
- 4 mg/m²/jour (chimiothérapie métronomique) (carcinome vésical à cellules transitionnelles du chien)
- 20 mg/m² toutes les 2 semaines (lymphome gastro-intestinal du chat)

Lomustine (agent alkylant)

Å Métabolisme hépatique

Å Toxicité

Å Myélosuppression :
neutropénie et
thrombocytopénie (nadir :
7-28 jours)

Å Hépatotoxicité

Å Indications

Å tumeur cérébrale

Å sarcome histiocytaire

Å mastocytome

Å lymphome récidivant

Å Dose :

Å Chien : 70-80 mg/m² VO
toutes les 3 semaines

Å Chat : 50-60 mg/m² toutes
les 4-6 semaines

Cytarabine (antimétabolite)

- Inhibition de l'ADN polymérase

- Métabolisme par déamination (foie et autres tissus)

- Indications

- rarement utilisée en chimiothérapie combinée pour lymphomes et leucémies (sauf si lymphome intracranien)

- Toxicité :

- Myélosuppression

- Digestive

Doxorubicine et mitoxantrone (agent intercalant)

⌘ Doxorubicine : antibiotique (anthracycline)

⌘ Administration IV

⌘ T_{1/2} terminal : ~20h

⌘ Élimination hépatorénale

⌘ Toxicité :

⌘ Myélosuppression

⌘ Cardiomyopathie (boxers, doberman)

⌘ Toxicité gastro-intestinale

⌘ Néphrotoxicité (chats)

⌘ Histaminolibération

⌘ Nécrose tissulaire (si injection extravéineuse)

⌘ Indications doxorubicine

⌘ Nombreuses en oncologie vétérinaire

⌘ Seule ou en association

⌘ Lymphome, ostéosarcome, sarcome, carcinome

⌘ Doses doxorubicine

⌘ Chien : 30 mg/m² toutes les 3 semaines

⌘ Chien de moins de 15 kg et chat : 1 mg/kg IV toutes les 3 semaines

⌘ Mitoxantrone

⌘ Alternative à la doxorubicine car moins toxique (cardiopathie, nécrose tissulaire)

⌘ Spectre d'indications moins large : lymphome, leucémie, carcinome à cellules transitionnelles

⌘ 5-6 mg/m² toutes les 3 semaines

Vinblastine et Vincristine (vinca-alcaloïde, poisons du fuseau)

- Å Alcaloïdes extraits de la Pervenche de Madagascar

- Å Fixation sur la tubuline

- Å → blocage de la formation des microtubules

- Å → blocage de la mitose

- Å Administration IV

- Å Métabolisme hépatique

- Å Toxicité

- Å Nécrose tissulaire (si injection extravasculaire)

- Å Neurotoxicité (vincristine)

- Å Myélosuppression (vinblastine): nadir neutropénie à 4-7 jours

- Å Indications chez le chien

- Å Vincristine : chimiothérapie combinée pour lymphome, sarcome de Sticker

- Å Vinblastine : mastocytome

- Å Dose

- Å Vincristine : 0.5-0.75 mg/m² IV, chaque semaine

- Å Vinblastine : 2.5-3.5 mg/m² IV toutes les 2-3 semaines

Pour en savoir plus

À J Am Anim Hosp Assoc 2016; 52:181-204.

2016 AAHA Oncology Guidelines for Dogs and Cats*

Barb Biller, DVM, PhD, DACVIM (oncology), John Berg, DVM, MS, DACVS, Laura Garrett, DVM, DACVIM (oncology), David Ruslander, DVM, DACVIM (oncology), DACVR, Richard Wearing, DVM, DABVP, Bonnie Abbott, DVM, Mithun Patel, PharmD, Diana Smith, BS, CVT, Christine Bryan, DVM

Plan

- À Prévalence des cancers chez les carnivores domestiques
- À Rappels physiopathologiques
- À Chimiothérapie anticancéreuse : définitions
- À Médicaments cytotoxiques autorisés en France
- À **Médicaments anti-cancéreux avec une AMM vétérinaire**

Médicament AMM vétérinaire (France)

Å Inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK)

Å Tocéranibe (Palladia®)

Å Masitinib (Masivet®)

Å Activateur de la cascade de signalisation de la protéine kinase C (PKC)

Å Tiglate de tigilanol (Stelfonta®)

Une seule indication pour ces 3 médicaments : le mastocytome canin

- Å Tumeurs cutanées les plus fréquentes chez le chien (7-21% des tumeurs cutanées)

- Å Grading histologique selon Patnaik : grade I, II et III

- Å Survie à 4 ans après excision chirurgicale :

 - Å Grade I : 93%

 - Å Grade II : 44%

 - Å Grade III : 6%

- Å Traitement

 - Å Grade I et II : chirurgie + radiothérapie

 - Å Grade III (ou I et II si chirurgie impossible) : vinblastine ou lomustine

 - Å Efficacité relative - ex: vinblastine + prednisone : taux de réponse de 47% avec une durée de 154 jours

 - Å Nombreux effets indérissables

Inhibiteur sélectif de tyrosine kinase (ITK)

Pharmacodynamie

À Thérapie ciblée :

- À cellules tumorales et cellules endothéliales des néovaisseaux tumoraux
- À avantages : spécificité donc index thérapeutique plus élevé
- À Inconvénients : résistance (mutation génétique, amplification, up-regulation)

À Tyrosine kinases :

- À Enzymes (récepteurs ou intracellulaires) responsables du transfert d'un groupement phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) vers une protéine effectrice
- À Impliquées dans de nombreux processus de régulation cellulaire, notamment la signalisation cellulaire en aval des facteurs de croissance
- À Activation par les facteurs de croissance → prolifération et croissance cellulaire tumorale, répression de l'apoptose, et promotion de l'angiogenèse et de la diffusion métastatique
- À Egalement autoactivation fréquente des tyrosine kinases (anomalies génétiques) dans l'oncogenèse

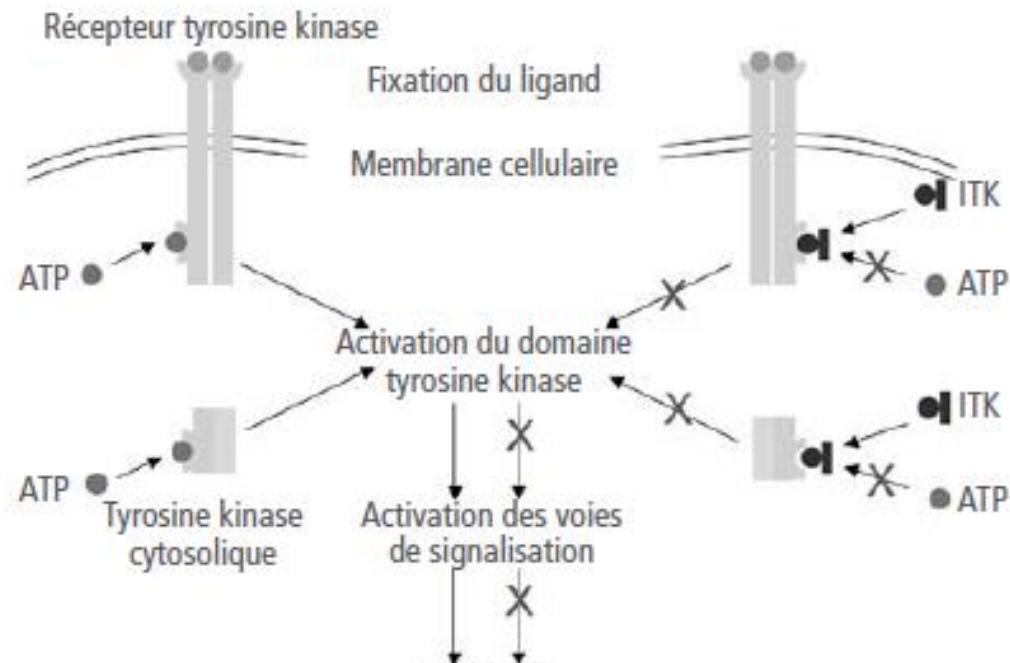
À Fixation compétitive des ITK sur les sites de liaison de l'ATP bloquant l'activation de l'enzyme

Inhibiteur sélectif de tyrosine kinase (ITK)

Pharmacodynamie

Activation du récepteur TK

Prolifération par un facteur de croissance (conditions physiologiques). Si mutation, facteur de croissance non nécessaire (autophosphorylation spontanée)



Cellule tumorale

Prolifération
Survie
Angiogénèse
Invasion

ITK

Pharmacodynamie : Cibles TK spécifiques

• Toceranibe

• VEGF-R2

• PDGF-R α

• Kit

• FLT-3

• RET

• Jack family

• Masitinib

• Kit

• PDGF-R α/β

• Lyn

• FGF-R3

Tocéranibe (Palladia®)

À Comprimés 10, 15 et 50 mg

À Espèce cible : chien

À Posologie : 3.25 mg/kg tous les 2 jours

À Pour gérer les effets indésirables, réduction possible de la dose à 2,75 mg/kg, voire même 2,25 mg/kg et administré tous les deux jours ou bien le traitement peut être interrompu pour une durée allant jusqu'à deux semaines

À Indication :

À Traitement des mastocytomes cutanés, récurrents, non résécables, de grade II (intermédiaire) ou III (haut) selon Patnaik.



Toceranibe (Palladia®)

Pharmacocinétique

⌘ Temps de demi-vie d'élimination : 18 h

⌘ T_{max}: 5.3-9.3 h post-administration

⌘ Biodisponibilité : 76.9% (aucune influence du repas)

⌘ V_d: 29.7 L/kg

⌘ Pas d'effet sur la pharmacocinétique lors d'administrations répétées

⌘ Excrétion principalement dans les fécès

⌘ Pas d'effet sexe sur la pharmacocinétique

Yancey et coll. J Vet Pharmacol Ther. 2010;33:162-71
RCP

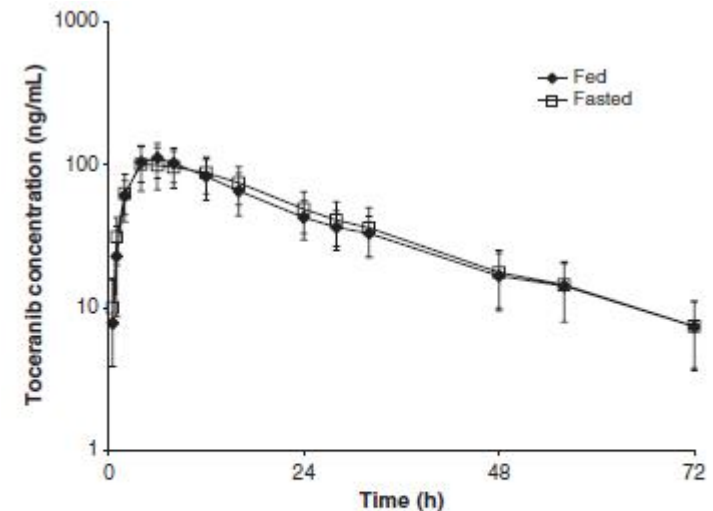


Fig. 3. Mean Toceranib Plasma Concentration Profiles (± 1 Standard Deviation) for Fed and Fasted Beagle Dogs Receiving Target Doses of 3.25 mg/kg by Tablet (Study 2). Concentrations normalized to dose of 3.25 mg/kg.

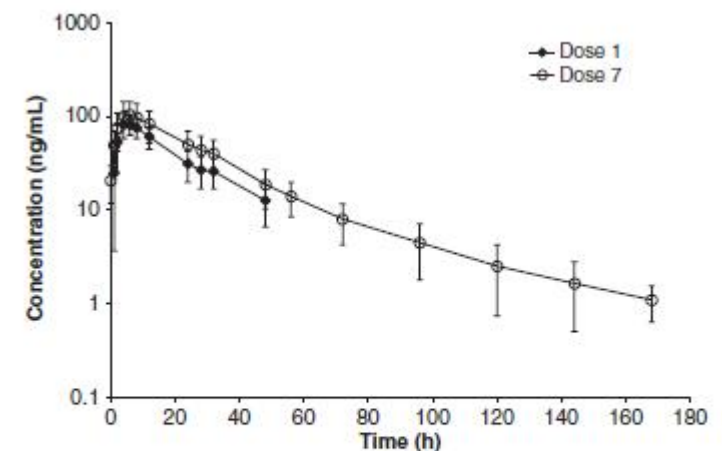


Fig. 4. Mean Plasma Concentration Profiles (± 1 Standard Deviation) of Toceranib in Beagle Dogs Receiving Seven Every-Other-Day Doses of Toceranib Phosphate by Tablet (Study 3). Concentrations normalized to dose of 3.25 mg/kg.

Tocéranibe (Palladia®)

Efficacité clinique (mastocytome)

Å Etude multicentrique, randomisée, en double-aveugle contre placebo

Å 153 chiens avec mastocytomes cutanés

Å récurrents, grade II ou III (Patnaik) avec ou sans implication des noeuds lymphatiques



Å Evaluation de la réponse clinique

Å Réponse complète : disparition de toutes les lésions

Å Réponse partielle : baisse $\geq 30\%$ de la somme des diamètres des lésions cibles (n=3), pas de progression des autres lésions et pas de nouvelles lésions

Å Progression : augmentation $\geq 20\%$ de la somme des diamètres des lésions cibles (n=3), progression des autres lésions et nouvelles lésions

Tocéranibe (Palladia®)

Efficacité clinique (mastocytome)

À 6 semaines en double-aveugle puis phase non masquée pendant laquelle tous les chiens ont reçu le traitement pendant une durée moyenne de 144 jours.

À Résultats après 6 semaines

- À Taux de réponse objective : 37,2 % vs 7,9 %.
- À Réponse complète chez 8,1 % des chiens et une réponse partielle chez 29,1 % des chiens traités avec PALLADIA®.
- À Temps de progression médian de la tumeur: >6 semaines vs 3 semaines

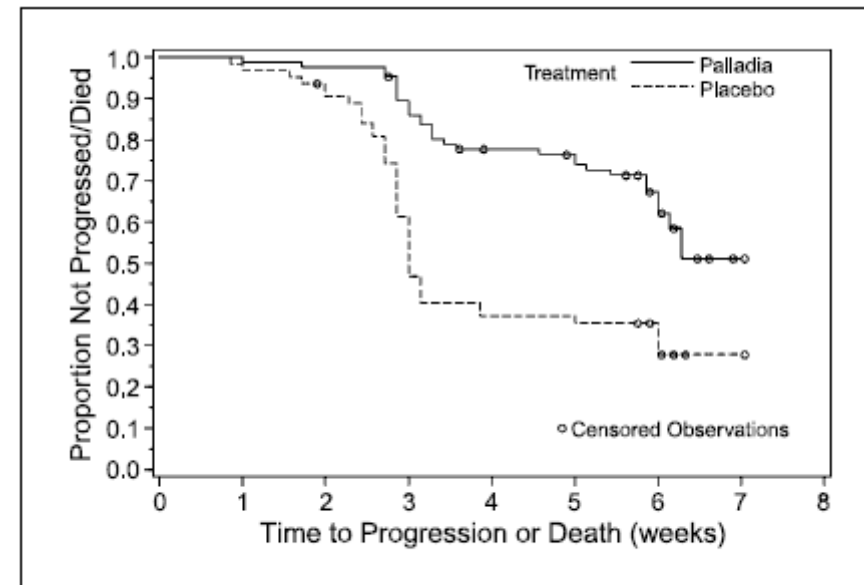


Fig. 1. Time to tumor progression in placebo-treated and Palladia-treated dogs. The median TTP in the blinded phase was 3 wk compared with >6 wk

Tocéranibe (Palladia®)

Contre-indications

- À femelles gestantes, allaitantes ou chiens destinés à la reproduction
- À en cas d'hypersensibilité
- À chez les chiens âgés de moins de 2 ans ou pesant moins de 3 kg,
- À chez des chiens présentant des saignements gastro-intestinaux.



Tocéranibe (Palladia®)

Effets indésirables

⌘ Très fréquents (plus d'1 animal sur 10) :

⌘ Moyens à modérés

⌘ diarrhée, neutropénie, perte de poids, sang dans les fèces, diarrhée hémorragique, saignements gastro-intestinaux, anorexie, léthargie, vomissements ; boiterie, désordre musculosquelettique, déshydratation, dermatite, prurit ; augmentation de l'alanine aminotransférase, thrombocytopénie, diminution de l'albumine, diminution de l'hématocrite.

⌘ Fréquents (de 1 à 10 animaux sur 100) :

⌘ Graves

⌘ vomissements, diarrhée, anorexie, léthargie, déshydratation, pyrexie, sang dans les fèces, diarrhée hémorragique, saignements gastro-intestinaux, ulcération duodénale, nausée, septicémie, nécrose de la peau, perte de poids ; augmentation de l'alanine aminotransférase, diminution de l'hématocrite.

⌘ Moyens à modérés

⌘ douleur localisée ou généralisée, nausée, tachypnée, polydipsie, flatulences, pyrexie, dépigmentation nasale ; changement de la couleur du manteau, alopecie, infection du tractus urinaire ; augmentation de la bilirubine, augmentation de la créatinine.

Tocéranibe (Palladia®)

Suivi du traitement

⌘ Avant le début du traitement

⌘ Numération-Formule

⌘ Bilan plasmatique

⌘ Analyse d'urine

→ A renouveler environ 1 mois après le début du traitement puis toutes les 6 semaines environ

⌘ Avant toute chirurgie, interrompre le traitement pendant au moins 3 jours

⌘ En cas de mastocytose systémique, traitement anti-histaminique avant de débuter le traitement

⌘ Arrêt du traitement en cas d'effet indésirable

Tocéranibe (Palladia®)

Interruption du traitement

⌘ **Anorexie** < 50 % de prise alimentaire et ≥ 2 jours

⌘ **Diarrhée** > 4 selles liquides/jour ou ≥ 2 jours

⌘ **Saignements gastro-intestinaux** : sang frais dans les selles ou selles noires goudronneuses pendant plus de 2 jours ou hémorragie franche ou caillots sanguins dans les selles

⌘ **Hypoalbuminémie** : Albumine < 1,5 g/dl

⌘ **Neutropénie**: ≤ 1000/μl ou fièvre neutropénique ou infection

⌘ **Anémie** (hématocrite) : ≤ 26 %

⌘ **Toxicité hépatique** (ALAT, ASAT) : > 3 fois la limite supérieure normale

⌘ **Toxicité rénale** (créatinine) : ≥ 1,25 fois la limite supérieure normale

⌘ **Anémie, azotémie, hypoalbuminémie et hyperphosphatémie simultanées**

Tocéranibe (Palladia®)

Précaution pour l'utilisateur

- ⚠ Diminution de la fertilité des hommes ou des femmes
- ⚠ Conséquences sur le développement embryonnaire ou fœtal.
- ⚠ Éviter tout contact de la peau avec les comprimés, les fèces, l'urine et les vomissements des chiens traités (particulièrement chez les femmes enceintes et les enfants).
- ⚠ Ne pas casser ni broyer les comprimés.
- ⚠ Après avoir manipulé le produit ou éliminé les vomissements, l'urine ou les fèces de chiens traités, se laver abondamment les mains avec de l'eau et du savon.
- ⚠ Aucun contact des femmes enceintes avec les comprimés

Masitinib (Masivet®)

À Comprimés 50 et 150 mg

À Espèce cible : chien

À Posologie

À 12.5 mg/kg une fois par jour avec la nourriture

À Les doses peuvent être réduites à 9 mg/kg ou à 6 mg/kg

À Indications

À Traitement des tumeurs à mastocytes non résécables chez le chien (grade 2 ou 3) avec confirmation du récepteur tyrosine kinase c-kit muté.



Masitinib (Masivet®)

Pharmacocinétique

• Données RCP

• Absorption rapide,
 $T_{max} = 2 \text{ h}$

• $T_{1/2} = 3-6 \text{ h}$

• Fixation PP = 93%

• Métabolisme
hépatique

• Excrétion biliaire



Masitinib (Masivet®)

Efficacité clinique (mastocytome)

- Å Etude multicentrique, randomisée, en double-aveugle contre placebo

- Å 202 chiens avec mastocytomes cutanés

- Å Non résécable ou récurrents, grade II ou III (Patnaik) sans métastase viscérale ou lymphatique

- Å 26-27% des chiens présentaient une mutation de c-kit

- Å Durée d'étude : 6 mois

- Å Evaluation de la réponse clinique

- Å Evolution de la somme des volumes des tumeurs

- Å 0% de la valeur basale = réponse complète

- Å 0-51% de la valeur basale + aucune augmentation d'une lésion + aucune nouvelle lésion = réponse partielle

- Å >51%-125% de la valeur basale + aucune augmentation d'une lésion + aucune nouvelle lésion = réponse stable

- Å Chien considéré comme répondant au traitement si réponse complète ou partielle à 4 et 6 mois.

Masitinib (Masivet®)

Efficacité clinique (mastocytome)

Résultats

- Augmentation du temps de progression tumorale

 - 118 vs 75 jours ($P=0.038$)

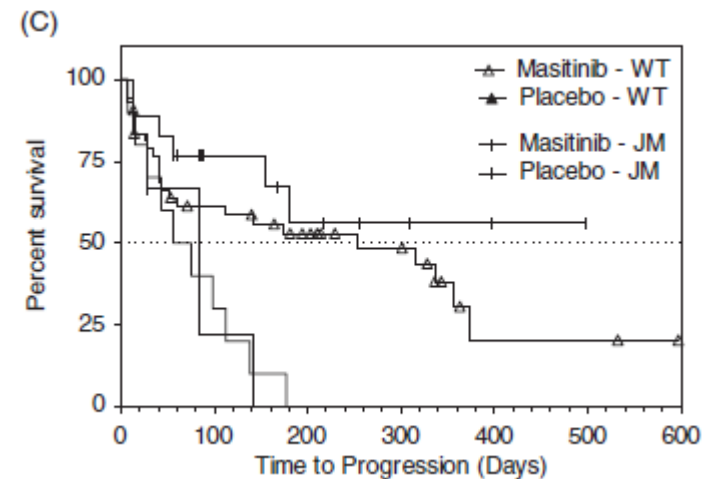
 - Encore plus prononcé quand traitement de première intention chez les chiens avec une mutation de KIT

 - Pas atteint vs 83 jours ($P=0.009$)

- Augmentation de la survie chez les chiens avec une mutation de c-kit

 - 417 vs 182 jours ($P=0.015$)

.



Time-to-tumor progression
Mutant vs wild

Masitinib (Masivet®)

Contre-indications

- ⌘ Chiennes gravides ou allaitantes
- ⌘ Chiens de moins de 6 mois ou de moins de 4 kg.
- ⌘ Chiens souffrant de troubles hépatiques (ASAT ou ALAT $> 3 \times$ la limite sup. de l'R)
- ⌘ Chiens souffrant de troubles de la fonction rénale, RPCU > 2 ou hypoalbuminémie
- ⌘ Chiens souffrant d'anémie (hémoglobine < 10 g/dl).
- ⌘ Chiens présentant une neutropénie, $< 2000/\text{mm}^3$
- ⌘ En cas d'hypersensibilité

Précautions d'emploi

- ⌘ Privilégier en première intention la chirurgie quand elle est possible
- ⌘ Avant tout traitement, confirmer la présence d'un récepteur tyrosine kinase c-kit muté



Masitinib (Masivet®)

Effets indésirables

- Å Très fréquent (>10% des animaux)
 - Å Réactions gastro-intestinales légères à modérées (diarrhées et vomissements)
 - Å Alopécie légère à modérée
- Å Fréquent (>1-10% des animaux)
 - Å Toxicité rénale
 - Å Anémie modérée à sévère
 - Å Syndrome néphrotique
 - Å Neutropénie légère à modérée
 - Å Augmentation des aminotransférases (ALAT ou ASAT°)

Development and progression of proteinuria in dogs treated with masitinib for neoplasia: 28 cases (2010-2019)

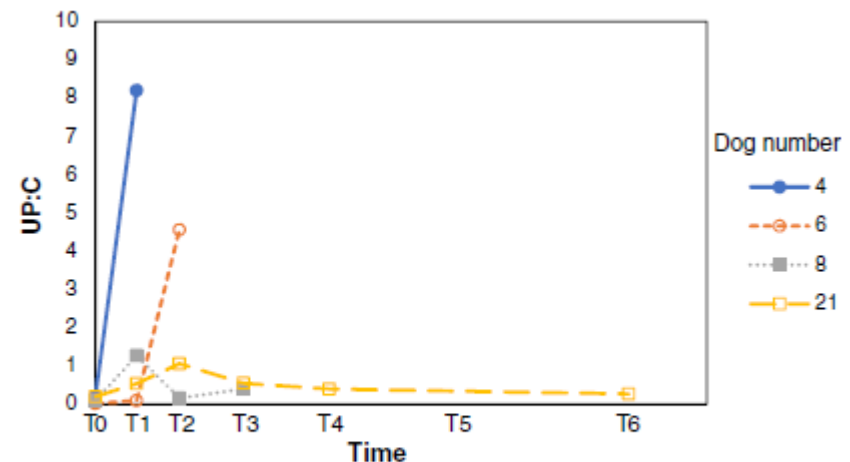


FIG 1. Urine protein to creatinine ratio (UP:C) over time for dogs without proteinuria at baseline that became proteinuric. T0 to T6 – timepoints

Masitinib (Masivet®)

Suivi du traitement

⌘ Fonction rénale

- ⌘ RPCU

- ⌘ Bilan plasmatique : créatinine, urée, albumine

⌘ Recherche d'une anémie hémolytique si signes cliniques

- ⌘ Numération formule

- ⌘ Hémoglobine, bilirubine

⌘ Enzymes hépatiques

- ⌘ ALAT, ASAT

⌘ Neutropénie

⌘ Bilan mensuel

⌘ Conduite à tenir :

- ⌘ Arrêt du traitement puis éventuellement reprise du traitement avec dose initiale ou plus faible.

- ⌘ Voir RCP pour informations complémentaires

Masitinib (Masivet®)

Précautions pour l'utilisateur

⚠ Éviter tout contact cutané avec le masitinib (troubles de la fertilité féminine, risque pour le développement fœtal, sensibilisation cutanée).

⚠ Éviter tout contact cutané avec les selles, l'urine et le vomi des chiens traités.

⚠ Porter des gants de protection lors de l'élimination du vomi, de l'urine ou des selles des chiens traités.

⚠ Éviter tout contact avec les yeux.

⚠ Les enfants ne doivent pas avoir de contact rapproché avec les chiens traités, leurs selles ou leur vomi.



Tiglato de tigilanol (Stelfonta®)

À STELFONTA 1 mg/ml solution injectable pour chiens (flacon à usage unique)

À Espèce cible : chien

À Mode d'administration :

À Injection intra-tumorale stricte avec une seringue Luer Lock stérile et une aiguille de calibre 23-27.

À Posologie

À 0.5 mL/cm³ de volume tumoral (min: 0.1 mL ; max: 4mL par chien quelque soit le volume, le poids et le nombre de tumeurs à traiter)

À En fonction de la réponse, possibilité de répéter l'administration 4 semaines plus tard.

À Indication

À Traitement des mastocytomes sous-cutanés non résécables, non métastatiques situés au niveau du coude ou du jarret ou en position distale de ceux-ci, et des mastocytomes cutanés non résécables, non métastatiques chez le chien.

À Les tumeurs doivent avoir un volume inférieur ou égal à 8 cm³ et être accessibles pour une injection intratumorale.



Tiglate de tigilanol (Stelfonta®)

Efficacité clinique

Å Etude multicentrique, randomisée, en aveugle contre absence de traitement

Å 123 chiens avec mastocytome

Å non résécable, sans métastase, sans réaction lymphatique, en localisation cutanée ou sous-cutanée (coude, jarret)

Å Durée de l'étude : 84 jours

Å Traitement concomittant :

Å Prednisolone/prednisone : 0.5 mg/kg/12h, de J-2 à J+7

Å Anti-H1 (diphenhydramine) : 2 mg/kg/12 h de J0 à J+7

Å Anti-H2 (famotidine) : 0.5 mg/kg/12h de J0 à J+7

Å Evaluation de la lésion (tumeur et escarre)

Å Réponse complète : plus de lésion

Å Réponse non complète : présence d'une lésion

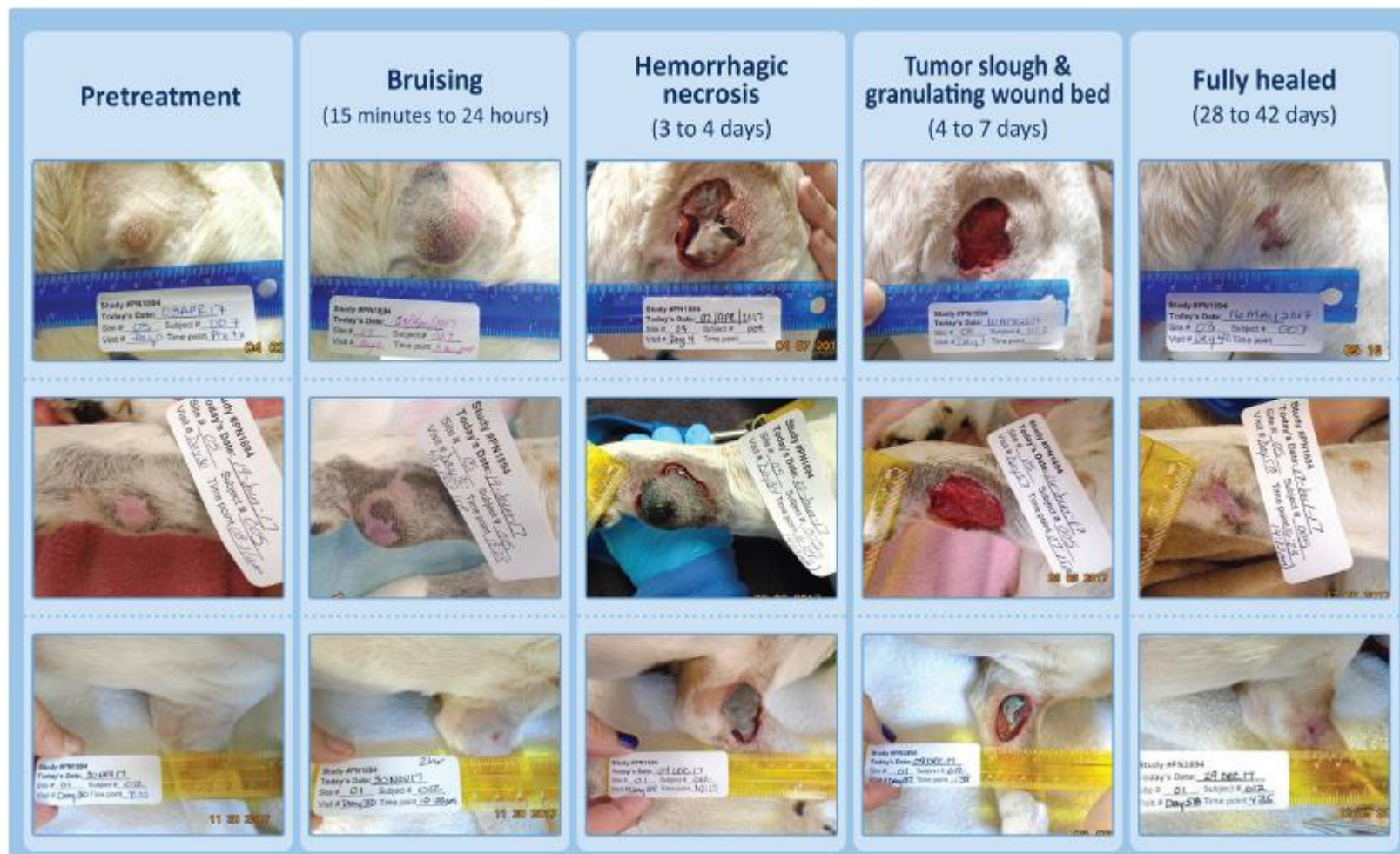
Å Résultats

Å 75% des chiens recevant une seule administration avec une réponse complète (contre 5% de réponse complète chez les chiens sans traitement) à 28 jours, sans rechute à 84 jours.

Å Réponse complète chez 88% des chiens traités avec une ou deux administrations

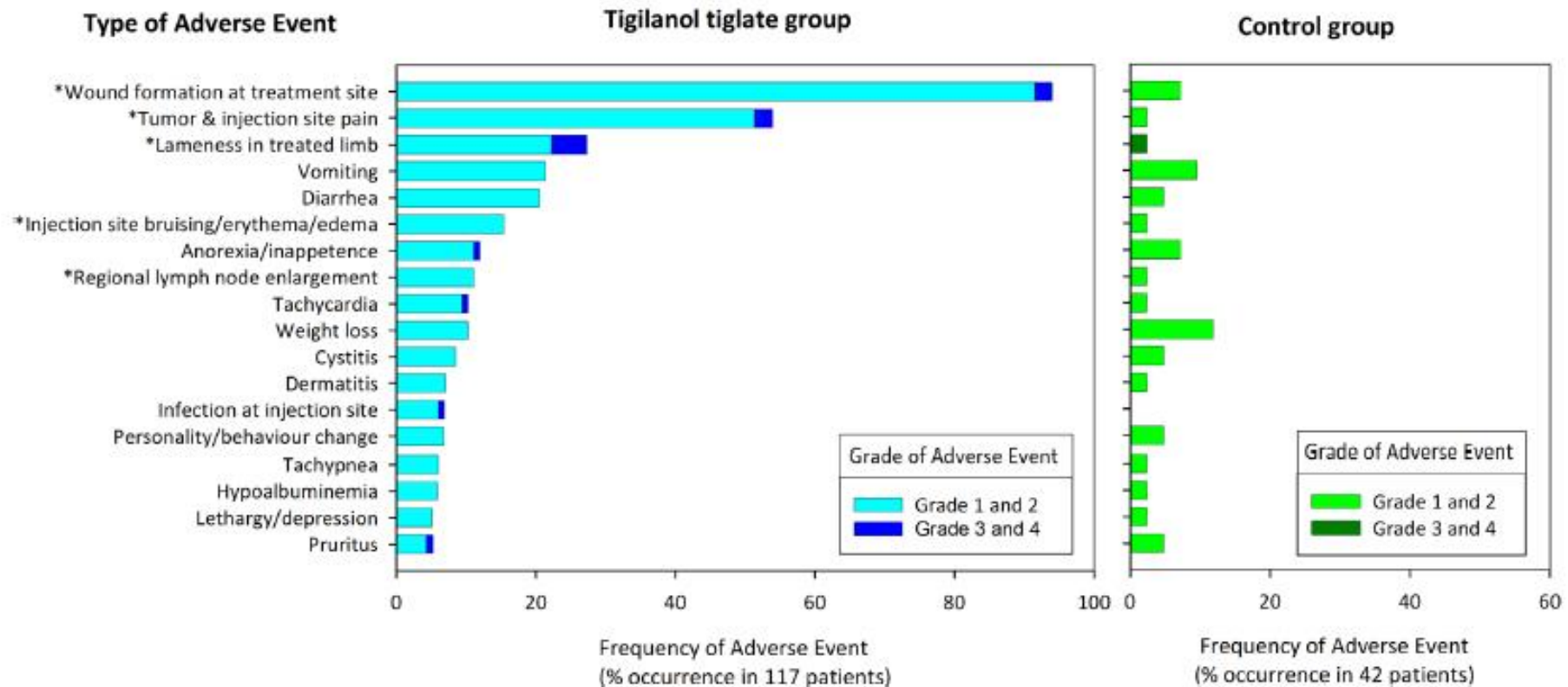
Tiglase de tigilanol (Stelfonta®)

Efficacité clinique



Tiglate de tigilanol (Stelfonta®)

Effets indésirables (essai clinique)



Tiglate de tigilanol (Stelfonta®)

Contre-indications

- ⌘ Ne pas traiter les mastocytomes ulcérés (risque d'écoulement du produit)
- ⌘ Ne pas administrer le produit dans les marges chirurgicales après ablation chirurgicale d'une tumeur

Précautions

- ⌘ Eviter toute administration IV
- ⌘ Réaction locale potentiellement forte pendant 7 jours, sédation possible au moment de l'injection
- ⌘ Attention à la fonctionnalité des zones mucocutanées
- ⌘ Attention à la dégranulation des mastocytes

Tiglate de tigilanol (Stelfonta®)

Précautions pour l'utilisateur

⚠ Éviter tout contact

⚠ Attention à l'hypersensibilité cutanée

⚠ Pas d'innocuité établie en cas de grossesse ou d'allaitement

⚠ Si forte perte de débris, recouvrir la plaie

Conclusions

- Å Oncologie = véritable spécialité, nécessitant une parfaite maîtrise de la pharmacologie des anti-cancéreux
- Å Niveau de connaissance encore insuffisant pour de nombreux molécules (peu d'essais cliniques de qualité)
- Å Le rapport bénéfice sur risque est étroit le plus souvent pour un gain clinique souvent faible
- Å Responsabilité élevée du professionnel vis-à-vis du personnel, du propriétaire, de son entourage et de l'environnement
- Å Référer l'animal vers une clinique spécialisée à la fois pour un diagnostic et un bilan d'extension et le traitement
- Å Médicaments vétérinaires avec AMM vétérinaire aujourd'hui disponibles
- Å Perspectives de développement de nouvelles molécules moins « toxiques » que les molécules historiques