



David Sayag\*, Laetitia Piane\*\*,  
Julie Lermuzeaux\*\*,  
Mélanie Pastor\*

\* Consultation de cancérologie  
Unité de Médecine

\*\* Laboratoire central de biologie médicale  
INP, École nationale vétérinaire de Toulouse  
23, chemin des Capelles  
31076 Toulouse

0,05 CFC  
par article lu

## CANCÉROLOGIE DU CHIEN

# Approche thérapeutique des leucémies aiguës chez le chien

Face au tableau clinique souvent sévère des chiens atteints de leucémie aiguë, la chimiothérapie anticancéreuse a pour objectif une amélioration notable de la qualité de vie.

## Étapes essentielles

### ÉTAPE 1 Déterminer le protocole de chimiothérapie le plus adapté

- Leucémies aiguës lymphoïdes : en première intention, protocole L-CHOP ou OP.
- Leucémies aiguës myéloïdes : traitement peu standardisé. Un protocole associant la cytarabine, la doxorubicine et la prednisolone peut être mis en œuvre.
- Poursuivre le traitement jusqu'au retour des paramètres hématologiques dans les valeurs usuelles et tant que des cellules blastiques circulantes sont détectées.
- La mise en place d'un traitement de chimiothérapie anticancéreuse impose le respect de bonnes pratiques et de la législation en vigueur.

### ÉTAPE 2 Prévenir l'apparition des effets indésirables du traitement

- Syndrome de lyse tumorale aiguë : animaux leucémiques prédisposés lors de l'induction du traitement. Reste rare. Mesures prophylactiques recommandées (fluidothérapie, surveillance du potassium et du phosphore plasmatiques)
- Cytopénies : conséquence de la maladie pouvant freiner l'utilisation d'agents cytotoxiques.

### ÉTAPE 3 Évaluer le pronostic

Le pronostic dépend de la réponse au traitement, mais reste réservé à sombre. Les médianes de survie varient selon les formes de leucémies, mais sont généralement inférieures à 3 mois.

## 1 ÉTAPE Déterminer le protocole de chimiothérapie le plus adapté

► Le traitement de chimiothérapie a pour objectif de détruire les cellules tumorales à l'origine du tableau clinique (pancytopénie, troubles digestifs, abattement, etc.), permettant ainsi le retour à un hémogramme dans les valeurs usuelles et à une qualité de vie optimale. Le traitement est à visée palliative. Il ne permet pas la guérison, mais seulement une rémission clinique.

► La toxicité des agents anticancéreux peut être augmentée par les insuffisances organiques souvent rencontrées au moment du diagnostic, telle une insuffisance rénale ou hépatique. Des traitements de soutien ou une réduction des dosages administrés sont alors indispensables afin de limiter les effets indésirables du traitement.

► Les molécules anticancéreuses utilisées dans le traitement des leucémies aiguës lymphoïdes sont identiques à celles indiquées pour les lymphomes multicentriques. En première intention, un protocole L-CHOP, associant vincristine (Oncovin<sup>®(1)</sup> et génériques Hospira<sup>®(1)</sup>, Faulding<sup>®(1)</sup>, Teva<sup>®(1)</sup>, Pierre Fabre<sup>®(1)</sup>), doxorubicine (Adriablastine<sup>®(1)</sup>, et nombreux génériques Ebewe<sup>®(1)</sup>, Dakota<sup>®(1)</sup>, Teva<sup>®(1)</sup>, G-Gam<sup>®(1)</sup>, Asta Medica<sup>®(1)</sup>, Accord<sup>®(1)</sup>, Actavis<sup>®(1)</sup>), cyclophosphamide (Endoxan<sup>®(1)</sup>), prednisolone et L-asparaginase (Kidrolase<sup>®(1)</sup>), est recommandé (tableau 1) [11-13]. Une solution alternative envisageable serait l'utilisation de vincristine associée à de la prednisolone (taux de réponses complètes de 19 %, taux de rémissions totales de 38 %, survie jusqu'à 241 jours selon une série de cas [7]).

► Le traitement des leucémies aiguës myéloïdes est encore peu standardisé en médecine vétérinaire. L'utilisation d'analogues des bases puriques, telle la cytarabine (Aracytine<sup>®(1)</sup> et nombreux génériques), associés à la doxorubicine et à la prednisolone reste une approche couramment acceptée (tableau 2) [7, 14]. Dans le cas de leucémies mégacaryoblastiques, aucun traitement n'a été rapporté comme étant significativement efficace [2].

(1) Médicament humain.

En médecine humaine, le standard de traitement de nombreuses leucémies aiguës consiste en une irradiation du corps entier et en une greffe de moelle osseuse, techniques actuellement peu disponibles en oncologie vétérinaire à l'exception de quelques centres spécialisés en Amérique du Nord.

Un protocole de polychimiothérapie associé à la mise en place de traitements de soutien et à une surveillance rapprochée est indispensable afin de prendre en charge les conséquences de la maladie et de prévenir les effets indésirables du traitement. Néanmoins, la polychimiothérapie n'a qu'une visée palliative car le pronostic est classiquement sombre.

### Conflit d'intérêts

Aucun.

TABLEAU 1

## Protocole CHOP applicable au traitement des leucémies lymphoïdes aiguës chez le chien

<b>SEMAINE 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vincristine 0,7 mg/m<sup>2</sup> IV (€)</li> <li>• L-asparaginase<sup>(1)</sup> 400 UI/kg SC (€€€)</li> <li>• Prednisolone 40 mg/m<sup>2</sup> PO toutes les 24 heures pendant 7 jours, puis 20 mg/m<sup>2</sup> PO tous les 2 jours</li> </ul>
<b>SEMAINE 2</b>	Cyclophosphamide 250 mg/m <sup>2</sup> PO (€)
<b>SEMAINE 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vincristine 0,7 mg/m<sup>2</sup> IV</li> <li>• L-asparaginase<sup>(1)</sup> 400 UI/kg SC</li> </ul>
<b>SEMAINE 4</b>	Doxorubicine 30 mg/m <sup>2</sup> ou 1 mg/kg (poids < 10 kg)(€€)

Le protocole CHOP associe prednisolone, vincristine, doxorubicine et cyclophosphamide. Chaque cycle doit être répété quatre fois, en laissant 1 semaine de pose après la doxorubicine. La durée totale théorique du protocole est de 19 semaines. IV : voie intraveineuse ; SC : voie sous-cutanée ; PO : per os.

€ Moins de 20 € la dose pour un chien de 1 m<sup>2</sup> (environ 31 kg).

€€ Entre 20 et 49 € la dose pour un chien de 1 m<sup>2</sup> (environ 31 kg).

€€€ Plus de 50 € la dose pour un chien de 1 m<sup>2</sup> (environ 31 kg).

(1) La L-asparaginase doit être continuée jusqu'à l'obtention de la rémission clinique complète.

D'après [11, 13].

► Le protocole de chimiothérapie se poursuit, en théorie, jusqu'au retour des paramètres hématologiques dans les valeurs usuelles et tant que des cellules blastiques circulantes sont détectées. Les traitements sont le plus fréquemment à vie [8, 11, 15].

► Très récemment, le niveau élevé d'expression du récepteur à la tyrosine kinase c-KIT identifié lors de leucémie aiguë lymphoïde ou de leucémie indifférenciée ouvre la voie à une nouvelle perspective thérapeutique, *via* l'utilisation des inhibiteurs des récepteurs à activité tyrosine-kinase [3].

► La mise en place d'un traitement de chimiothérapie anticancéreuse impose le respect de bonnes pratiques et de la législation en vigueur, notamment concernant la déclaration du vétérinaire auprès de l'Ordre, la protection du personnel par des tenues de protection et des systèmes clos permettant une préparation et une administration sans danger de l'agent de chimiothérapie (encadré, photos 1a, 1b et 2a à 2e2).

### ENCADRÉ

## Règles à respecter pour l'administration d'une chimiothérapie

► Le vétérinaire doit conserver sa tenue de protection jusqu'à l'administration complète du médicament. Pour le retour de l'animal dans son box correctement identifié, le port de gants et de la blouse est obligatoire. Le chien est hospitalisé dans une cage éloignée de celles des autres animaux pendant au moins 24 heures. Des alèses sont disposées afin de récolter les excréta. Tout incident

(vomissements, diarrhée, signes cliniques inhabituels) doit être consigné dans le dossier médical de l'animal.

► La gestion des déchets liés à la préparation et à l'administration d'une chimiothérapie, ainsi qu'aux soins des animaux traités fait l'objet de modalités strictes (conteneur répondant à la norme NF X30-500 pour les produits piquants et tranchants, conteneurs spécifiques

destinés à l'incinération pour tout autre déchet).

Les surfaces sont nettoyées selon des modalités précises. Les propriétaires doivent être dûment informés par écrit et signer une fiche de consentement des soins afin de prévenir tout risque d'exposition des personnes et de contamination de l'environnement.

TABLEAU 2

## Protocole de chimiothérapie applicable au traitement des leucémies myéloïdes aiguës chez le chien

<b>INDUCTION</b>	<b>SEMAINE 1</b>	Cytarabine 100 à 200 mg/m <sup>2</sup> /j IV sur 12 à 24 heures ou SC toutes les 12 heures pendant 3 jours (€)
	<b>SEMAINE 2</b>	Doxorubicine 30 mg/m <sup>2</sup> ou 1 mg/kg (poids < 10 kg) IV lente sur 30 minutes (€€)
	<b>SEMAINE 3</b>	Cytarabine 100 à 200 mg/m <sup>2</sup> /j IV sur 12 à 24 heures pendant 3 jours
<b>ENTRETIEN</b>	<b>SEMAINE x 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytarabine 100 mg/m<sup>2</sup>/j IV lente, 4 jours consécutifs</li> <li>• Vincristine 0,5 à 0,75 mg/m<sup>2</sup> IV (€)</li> <li>• Cyclophosphamide 50 mg/m<sup>2</sup> PO tous les 2 jours jusqu'à la fin du protocole (€)</li> <li>- Prednisolone 40 mg/m<sup>2</sup> PO toutes les 24 heures pour 7 jours</li> </ul>
	<b>SEMAINE x 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vincristine 0,5 à 0,75 mg/m<sup>2</sup> IV</li> <li>• Prednisolone 20 mg/m<sup>2</sup> PO tous les 2 jours jusqu'à la fin du protocole</li> </ul>
	<b>SEMAINE x...</b>	Vincristine 0,5 à 0,75 mg/m <sup>2</sup> IV

La phase d'induction se poursuit jusqu'à l'obtention d'une rémission caractérisée par un animal asymptomatique dont l'hémogramme est normal. La phase d'entretien est un protocole COPA à poursuivre pendant 8 semaines. IV : voie intraveineuse ; SC : voie sous-cutanée ; PO : per os.

€ Moins de 20 € la dose pour un chien de 1 m<sup>2</sup> (environ 31 kg).

€€ Entre 20 et 49 € la dose pour un chien de 1 m<sup>2</sup> (environ 31 kg).

€€€ Plus de 50 € la dose pour un chien de 1 m<sup>2</sup> (environ 31 kg).

D'après [15].

## ÉTAPE 2 Prévenir l'apparition des effets indésirables du traitement

### Syndrome de lyse tumorale aiguë

► Le syndrome de lyse tumorale aiguë (SLTA) représente l'ensemble des complications secondaires à la destruction massive, spontanée ou provoquée, d'une grande quantité de cellules néoplasiques, entraînant la libération rapide et massive du contenu intracellulaire (phosphore, potassium, acide nucléique). Il s'agit d'un effet indésirable redoutable, bien que très rare, en oncologie vétérinaire [1, 5, 9, 10, 14]. Les animaux atteints de leucémie aiguë constituent une population particulièrement à risque de développer ce type de complication, étant donné le contingent blastique

# DOSSIER

Approche thérapeutique  
des leucémies aiguës  
chez le chien



(1) Médicament  
humain.

## 1. Modalités de protection du personnel et de signalement des locaux lors de chimiothérapie anticancéreuse en médecine vétérinaire.

**1a.** Matériel nécessaire à la protection du personnel préparant le médicament : une blouse de type chirurgical à usage unique, se fermant dans le dos ; un masque de type FFP2 ; une paire de lunettes de protection ; une coiffe à usage unique ; au moins une paire de gants stériles à usage unique (le port de deux paires de gants est recommandé).

**1b.** Signalement affiché dès la préparation préalable des locaux où va se dérouler la chimiothérapie anticancéreuse.

D'après le *Guide réglementaire des bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire*, Ordre national des vétérinaires.

## 2. Étapes de préparation et d'administration d'un médicament anticancéreux par voies sous-cutanée et intraveineuse.

**2a.** Une fois le local bien signalé et le vétérinaire habillé, et après avoir rempli une fiche pour l'animal, le matériel nécessaire à la préparation de la dose d'agent anticancéreux est regroupé. Un système de reconstitution-transfert clos est à privilégier. Le système illustré ci-dessous est adapté à une injection de cytarabine par voie sous-cutanée, dans le cadre du traitement d'un chien atteint d'une leucémie myéloïde aiguë, et comprend une seringue à embout vissé, une aiguille 23 G, la molécule de chimiothérapie (Aracytine<sup>®(1)</sup>, cytarabine) et le procédé clos en trois éléments (système présenté : PhaSeal<sup>®</sup>, Carmel Pharma, comprenant l'Injector<sup>®</sup>, fixé sur la seringue, le Protector<sup>®</sup>, sur la bouteille de médicament, et le Connector<sup>®</sup>, sur l'aiguille).

Lors d'impossibilité d'utilisation d'un système clos, il convient de se référer au protocole décrit dans la fiche technique n° 7 du *Guide réglementaire*.

**2b.** Après un lavage rigoureux des mains, le médicament est reconstitué selon la notice du fabricant en utilisant les parties Injector<sup>®</sup> et Protector<sup>®</sup> du système clos.

**2b1.** Préparation de la cytarabine dans le cadre du traitement d'une leucémie myéloïde aiguë.

**2b2.** Préparation de la doxorubicine dans le cadre du traitement d'une leucémie lymphoïde aiguë avec le protocole CHOP.

**2c.** L'aiguille est ensuite montée à l'aide de la partie Connector<sup>®</sup> du système clos. La photo illustre le système monté contenant la dose de cytarabine, juste avant l'administration à l'animal.

PHOTOS : UNITÉ DE MÉDECINE, CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE VÉTÉRAIRE, ANIMAUX DE COMPAGNIE DE L'ENVY



2d



2e1



2e2

**2d.** Injection sous-cutanée de cytarabine chez un chien atteint de leucémie myéloïde aiguë.  
**2e1.** Injection intraveineuse lente de cytarabine chez un chien atteint de leucémie myéloïde aiguë. Une trousse à perfusion avec un embout pour système clos (PhaSeal® C50) est utilisée.  
**2e2.** Injection intraveineuse de doxorubicine chez un chien atteint de leucémie lymphoïde aiguë. D'après le Guide réglementaire des bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire, Ordre national des vétérinaires.

PHOTOS : UNITÉ DE MÉDECINE, CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE VÉTÉRINAIRE, ANIMAUX DE COMPAGNIE DE L'ENVT

très important, la grande chimiosensibilité de ces cellules et l'état clinique de ces individus au moment de leur présentation.

► Les signes cliniques du SLTA sont la conséquence des changements biologiques majeurs (hyperkaliémie, hyperphosphatémie, hypocalcémie, hyperuricémie), et comportent des vomissements, une diarrhée, une léthargie, des arythmies cardiaques, des crises convulsives, une insuffisance rénale aiguë, etc. [1, 5].

► La détection précoce passe nécessairement par la réalisation, chez les animaux à risque, d'un ionogramme au moment de l'induction de la chimiothérapie, puis toutes les 12 heures pendant 48 heures. Une fluidothérapie à titre préventif (NaCl 0,9 %, deux fois le débit d'entretien minimal) peut être, dans certains cas, requise quelques heures avant l'initiation du traitement. En médecine humaine, le protocole est parfois induit de manière progressive, avec l'utilisation d'une chimiothérapie par phases (par exemple de la prednisolone ou des agents alkylants pendant quelques jours, avant de commencer la chimiothérapie injectable). Une diminution des doses standard pour les premiers traitements peut également être réalisée [4].

► Le traitement de cette complication au pronostic réservé inclut une fluidothérapie agressive (NaCl 0,9 %, trois fois le débit d'entretien minimal), un suivi des électrolytes plasmatiques et, éventuellement, l'utilisation d'allopurinol (Zyloric®<sup>(1)</sup> et nombreux génériques) [6]. L'allopurinol est un inhibiteur d'une enzyme, la xanthine oxydase, intervenant dans la cascade catabolique de la dégradation des bases puriques en allantoiné, *via* l'acide urique. Dans certaines races de chien, notamment le dalmatien, le bulldog anglais et le terrier noir de Russie, cette cascade peut se terminer au niveau de l'acide urique, à la suite d'une déficience en uricase, enzyme terminale transformant l'acide urique en allantoiné. Cette particularité pourrait donc aggraver les signes du SLTA. De plus, il est possible que la transformation de l'acide urique en allantoiné par l'uricase soit moins efficace lors d'apport massif d'acide urique au cours du SLTA [1, 11, 15].

L'allopurinol a surtout un rôle prophylactique, son délai d'action étant généralement de 1 à 3 jours, et ne permettant pas la dégradation de l'acide urique déjà formé. Il peut aussi induire une accumulation d'hypoxanthine et de xanthine, et la formation de cristaux entraînant, dans

(1) Médicament humain.

de rares cas, des nécroses tubulaires rénales. La dose recommandée est de 7 à 10 mg/kg trois fois par jour.

### Cytopénies

La myéloptisie, c'est-à-dire le développement au sein de la moelle osseuse du tissu néoplasique étouffant les cellules hématopoïétiques, est parfois sévère et à l'origine des cytopénies cliniquement observées. Elle représente un obstacle certain à l'utilisation de certains agents hautement myélosuppresseurs, comme les molécules de chimiothérapie anticancéreuse. Une évaluation rigoureuse permet de déterminer la balance risques/bénéfices afin de choisir la spécialité thérapeutique la plus adaptée. Un traitement de soutien, telle une transfusion de concentrés plaquettaires et/ou une antibiothérapie large spectre (associant des  $\beta$ -lactamines et des fluoroquinolones), peut être requis avant toute chimiothérapie dans les cas sévères.

## 3 Évaluer le pronostic

ÉTAPE

Le pronostic reste réservé à sombre dans les deux grandes formes de leucémies aiguës.

Malgré des traitements lourds, les succès thérapeutiques sont souvent modestes lors de leucémie aiguë. Les difficultés à obtenir une rémission clinique, les défaillances multi-organiques, le sepsis et autres coagulopathies expliquent ce peu de réussite [11, 13, 15].

La réponse au traitement reste imprédictible au moment du diagnostic et des durées de vie honorables sont rapportées chez quelques chiens (jusqu'à 14 mois) [11].

Cependant, les médianes de survie dépassent rarement les 3 mois [8, 11, 13, 15].

La perspective d'une généralisation des radiothérapies et des techniques de greffe de moelle osseuse pourrait apporter un renouveau dans la prise en charge de ces animaux. Cependant, si ces traitements permettaient une approche plus efficace, notamment *via* l'utilisation de doses plus fortes d'agents de chimiothérapie, ils sont potentiellement plus délétères sur la qualité de vie de l'animal (effets secondaires plus importants, hospitalisation de longue durée, etc.). De plus, leur application en routine est relativement récente, et des données plus précises quant à l'efficacité et aux modalités de leur mise en œuvre sont donc nécessaires. Ils restent également extrêmement coûteux (de l'ordre de 15 000 à 25 000 € par traitement aux États-Unis).

### Conclusion

La prise en charge des leucémies aiguës chez le chien reste encore un défi aux résultats souvent décevants. L'utilisation de protocoles de polychimiothérapie associés à des traitements de soutien permet dans certains cas le retour à une qualité de vie acceptable. ■

## Essential steps

### Therapeutic approach to acute leukaemia in dogs

#### STEP 1 Determine the most suitable chemotherapeutic protocol

- Acute lymphoid leukaemia: first-line protocol L-CHOP or OP.

- Acute myeloid leukaemia: there is no standardised treatment. A protocol combining cytarabine, doxorubicin and prednisolone can be implemented.

- Continue treatment until the haematological parameters are within normal range and while circulating blasts are detected.

- Cancer chemotherapy requires compliance with good practice and legislation.

#### STEP 2 Prevent the occurrence of adverse effects due to the treatment

- Acute tumour lysis syndrome: leukaemic animals are susceptible during the induction of treatment. Remains rare. Recommended prophylactic measures (fluid therapy, monitoring of plasma potassium and phosphorus)

- Cytopenias: consequence of the disease that can hinder the use of cytotoxic agents.

#### STEP 3 Assess the prognosis

The prognosis depends on the response to treatment, but remains guarded to poor. The median survival time varies depending on the form of leukaemia, but is generally less than 3 months.

### Keywords

Leukaemia, dog, chemotherapy, protocol.

## Références

- Abrams-Ogg A. Oncologic emergencies. In: Mathews KA. Veterinary emergency and critical care manual. Lifelearn Inc., Guelph, Ontario, Canada. 2006;70:443-450.
- Comazzi S, Gelain ME, Bonfanti U, Roccabianca P. Acute megakaryoblastic leukemia in dogs: a report of three cases and review of the literature. J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 2010; 46:327-335.
- Giantin M, Aresu L, Aricò A et coll. Evaluation of tyrosine-kinase receptor c-KIT (c-KIT) mutations, mRNA and protein expression in canine leukemia: might c-KIT represent a therapeutic target? Vet. Immunol. Immunopathol. 2013;152(3-4):325-332.
- Liang R, Bai QX, Zhang YQ et coll. Reduced tumor lysis syndrome with low dose chemotherapy for hyperleukocytic acute leukemia prior to induction therapy. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2011;12(7):1807-1811.
- Lyles SE, Kow K, Milner RJ et coll. Acute hyperammonemia after L-asparaginase administration in a dog. J. Vet. Emerg. Crit. Care. 2011;21:673-678.
- Martin A, Acierio MJ. Continuous renal replacement therapy in the treatment of acute kidney injury and electrolyte disturbances associated with acute tumor lysis syndrome. J. Vet. Intern. Med. 2010;24:986-989.
- Matus RE, Leifer CE, MacEwen EG. Acute lymphoblastic leukemia in the dog: a review of 30 cases. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1983;183(8):859-862.
- Morris JS, Dunn JK, Dobson JM. Canine lymphoid leukaemia and lymphoma with bone marrow involvement: a review of 24 cases. J. Small Anim. Pract. 1993;34:72-79.
- Mylonakis ME, Koutinas AF, Papaioannou N, Lekkas S. Acute tumor lysis syndrome in a dog with B-Cell multicentric lymphoma. Aust. Vet. J. 2007;85(5):206-208.
- Piek CJ, Teske E. Tumour lysis syndrome in a dog. Tijdschrift voor diergeneeskunde. 1996; 121(3):64-66.
- Presley RH, Mackin A, Vernau W. Lymphoid leukemia in dogs. Compend. Contin. Educ. Pract. Vet. 2006;831-849.
- Rebhun RB, Kent MS, Borroffka SA et coll. CHOP chemotherapy for the treatment of canine multicentric T-cell lymphoma. Vet. Comp. Oncol. 2011;9(1):38-44.
- Vail DM, Pinkerton ME, Young KM. Canine lymphoma and lymphoid leukemia. Hematopoietic tumors, Small animal clinical oncology. 5<sup>th</sup> ed. WB Saunders, Philadelphia. 2012;32:627-631.
- Vickery KR, Thamm DH. Successful treatment of acute tumor lysis syndrome in a dog with multicentric lymphoma. J. Vet. Intern. Med. 2007;21:1401-1404.
- Young KM, Vail DM. Canine acute myeloid leukemia, myeloproliferative neoplasms and myelodysplasia. Hematopoietic tumors, Small animal clinical oncology. 5<sup>th</sup> ed. WB Saunders, Philadelphia. 2012;32:653-662.