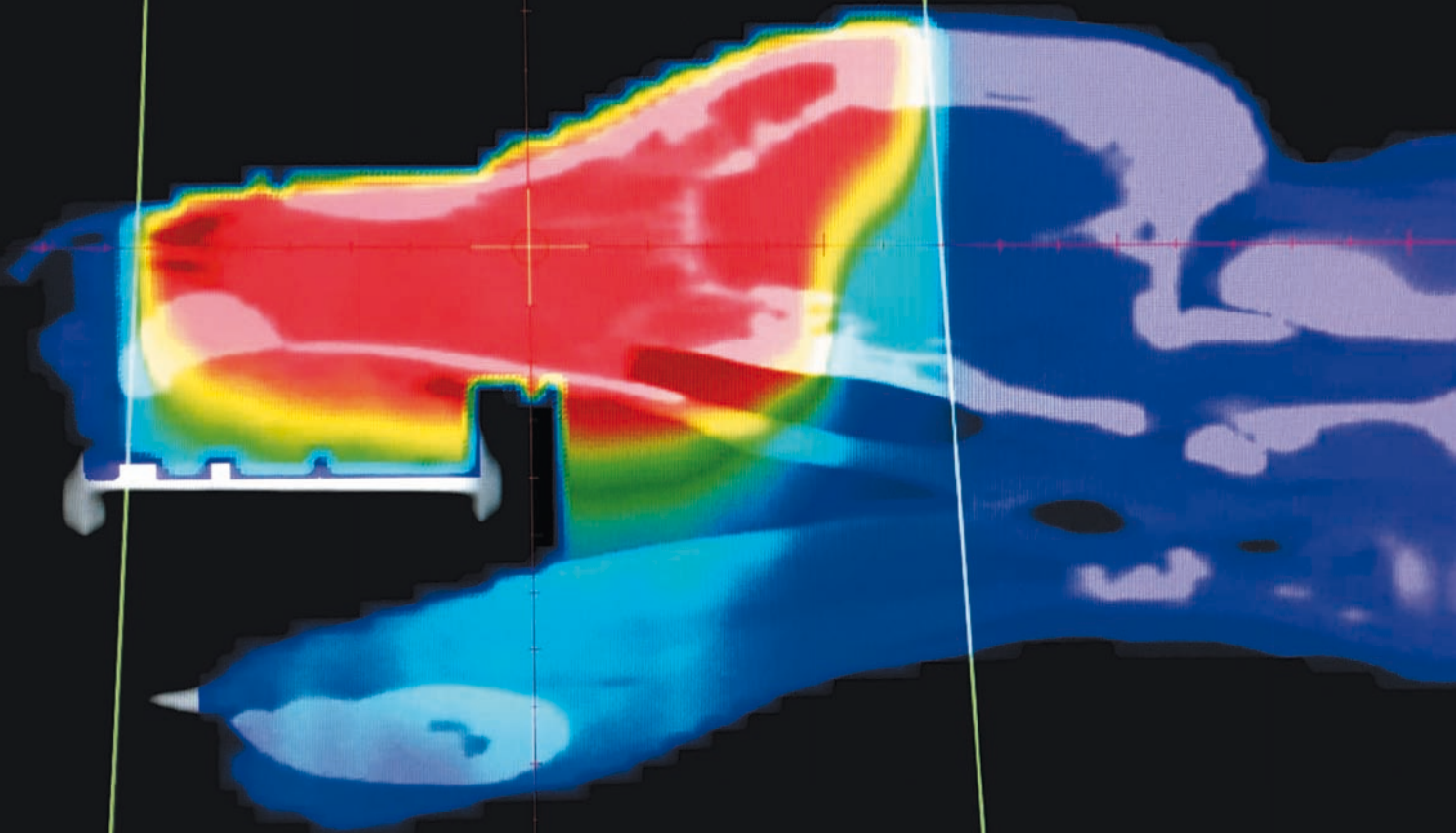


VETERINARY focus

#26.3
2016 - \$10/10€

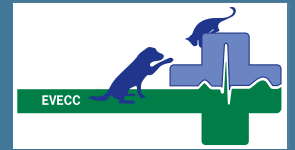
La revue internationale du vétérinaire spécialiste des animaux de compagnie



Oncologie

Thérapies ciblées pour les cancers canins et félins • Spécificités de l'oncologie féline • Les tumeurs surrenaliennes chez le chien et le chat • Epidémiologie des mastocytomes canins • Tumeurs cutanées... Les secrets d'une chirurgie réussie • La radiothérapie en médecine vétérinaire • Petit guide sur... Les accélérateurs de particules • Prise en charge nutritionnelle du patient cancéreux

A Breath of Fresh Air
...All Things Respiratory



16th EVECC Congress

Dublin, Ireland

June 22nd - 24th, 2017

Refresher, advanced & nursing streams
Labs, abstracts, posters & more

www.evecc-congress.org



02 **Thérapies ciblées pour les cancers canins et félins**

Heather Gardner et Cheryl London

09 **Spécificités de l'oncologie féline**

Erika Krick

16 **Les tumeurs surrenaliennes chez le chien et le chat**

Carolina Arenas et Michael Herbage

24 **Epidémiologie des mastocytomes canins**

Emi Saito et Silke Kleinhenz

26 **Tumeurs cutanées... Les secrets d'une chirurgie réussie**

Martin Kessler

34 **La radiothérapie en médecine vétérinaire**

Slavomira Necova et Susan North

40 **Petit guide sur... Les accélérateurs de particules**

Lauren Askin

42 **Prise en charge nutritionnelle du patient cancéreux**

Cailin Heinze



Les écrits de l'Égypte ancienne offrent une vision fascinante de la manière dont la médecine et les maladies étaient perçues il y a de nombreux siècles, et aucun ne le fait mieux que le papyrus *Edwin Smith*. Largement considéré comme le plus vieux document au monde traitant de la chirurgie, il a été écrit environ 1 600 ans avant J-C. (Le nom qui lui a été donné est celui de son premier collectionneur) et il contient différentes études de cas, dont une sur un patient cancéreux. Tout en précisant ironiquement que la maladie n'était ni traitable ni guérissable, ce papyrus démontre que les connaissances médicales des Égyptiens étaient bien supérieures à celles d'Hippocrate, qui a vécu 1 000 ans plus tard. Mais c'est le père grec de la médecine qui, le premier, a utilisé le mot *carcinus* (crabe) pour décrire les tumeurs, tandis que le médecin Galien a affiné cette définition, en appliquant le terme *oncos* (grosseur) à toute excroissance tumorale (d'où le terme oncologie), réservant le terme *carcinus* aux tumeurs malignes.

Hippocrate a été restreint dans ses investigations – les dissections étant interdites – et il n'a donc pu décrire que les tumeurs visibles à l'œil nu, leurs traitements étant alors rudimentaires et souvent limités aux saignées et aux laxatifs. Progressivement, la science a compris que les cancers pouvaient se développer n'importe où dans l'organisme, mais les découvertes scientifiques se sont heurtées pendant des années aux mythes et superstitions, et les premiers traitements élémentaires sont restés populaires pendant des siècles. Il faudra attendre 1902 pour que le brillant zoologiste Theodor Boveri suggère que des modifications des caractéristiques d'une cellule pourraient lui faire développer un potentiel de croissance illimitée et non régulée. Il a ensuite émis l'hypothèse que les cancers pourraient être liés à des radiations, des altérations physiques ou des agressions chimiques, et a même prédit l'existence de ce qu'on appelle aujourd'hui les gènes suppresseurs des tumeurs et les oncogènes.

Le temps a passé, mais il existe encore beaucoup d'idées fausses et d'inconnues concernant les cancers. Ce numéro du *Veterinary Focus* aidera à dissiper les croyances anciennes selon lesquelles la maladie n'est pas traitable ou guérissable, et montre qu'une approche pluridisciplinaire, associée aux nouvelles thérapies et connaissances, offre aujourd'hui de l'espoir à de nombreux animaux atteints de cancers – et ainsi aussi à leurs propriétaires.

Ewan McNeill – Rédacteur en chef

Nous remercions les Dr Delphine Rivière et Didier Lanore, Vétérinaires, pour leur relecture attentive de la version française de ce *Veterinary Focus*.

Veterinary Focus – Vol 26 n°3 – 2016

Comité éditorial

- Franziska Conrad, Dr Vet, Scientific Communications, Royal Canin, Allemagne
- Craig Datz, Dr Vet, Dipl. ACVN, Senior Scientific Affairs Manager, Royal Canin, Etats-Unis
- Pauline Devlin, BSc, PhD, Scientific Communications and External Affairs, Royal Canin, Royaume-Uni
- María Elena Fernández, Dr Vet, Chili
- Joanna Gale, BVetMed, CertLAS, MRCVS, Science and Technical

- Communications Manager, WALTHAM Centre for Pet Nutrition, Royaume-Uni
- Giulio Giannotti, BSc, Product Manager, Royal Canin, Italie
- Philippe Marniquet, Dr Vet, Dipl. ESSEC, Veterinarian Prescribers Marketing Manager, Royal Canin, France
- Sally Perea, Dr Vet, Dipl. ACVN, Nutritioniste, Royal Canin, Etats-Unis
- Yann Quéau, Dr Vet, Dipl. ACVN, Research Nutritionist, Royal Canin, France

- Anne van den Wildenberg, Dr Vet Technical Manager, Royal Canin Pays-Bas
- Melinda Wood, Dr Vet, MS, Dipl. ACVIM, Scientific Affairs Manager, Royal Canin, Etats-Unis
- Contrôle autres langues**
- Elisabeth Landes, Dr Vet (allemand)
- Noemí Del Castillo, PhD (espagnol)
- Giulio Giannotti, BSc (italien)
- Matthias Ma, Dr Vet (chinois)
- Minoru Fukuyama, Dr Vet (japonais)
- Boris Shulyak, PhD (russe)

Editeur délégué :

Buena Media Plus
Bernardo Gallitelli et Didier Olivreau
Adresse : 85, avenue Pierre-Grenier
92100 Boulogne-Billancourt, France
Téléphone : +33 (0) 1 72 44 62 00

Rédacteur en chef : Ewan McNeill,

BVMS, Cert VR, MRCVS
Secrétariat de rédaction
• Laurent Cathalan
lcathalan@buena-media.fr
• Alexia Kappelmann

Maquette

• Pierre Ménard
Imprimé en Europe
ISSN 2430-7882
Diffusion : 70 000 exemplaires
Dépôt légal : Novembre 2016
Couverture : Lauren Askin

Veterinary Focus est également publié en anglais, allemand, chinois, italien, polonais, espagnol, japonais, portugais brésilien et russe.

Les dispositions régissant la mise sur le marché d'agents thérapeutiques destinés aux petits animaux diffèrent fortement d'un pays à l'autre. En l'absence d'une licence spécifique, il conviendra de formuler une mise en garde appropriée avant l'administration de ces médicaments.

Retrouvez les numéros les plus récents de *Veterinary Focus* sur le site web d'IVIS : www.ivis.org.



Thérapies ciblées pour les cancers canins et félins



■ **Heather Gardner**, Dr vétérinaire
Université de l'Etat de l'Ohio, Columbus, Etats-Unis

Le Dr Gardner est résidente en Oncologie Médicale dans un programme combinant résidanat et PhD au sein des départements de Biosciences et de Sciences Cliniques Vétérinaires de l'Université de l'Etat de l'Ohio (OSU). Elle a obtenu son diplôme vétérinaire à l'Université de l'Etat de Washington en 2011 avant d'effectuer un internat à la clinique vétérinaire VCA Alameda East dans le Colorado, suivi d'un internat en Oncologie à l'Université de Floride et d'études cliniques à l'OSU.



■ **Cheryl London**, Dr vétérinaire, PhD, Dipl. ACVIM (Oncologie)
Université de l'Etat de l'Ohio, Columbus, Etats-Unis

Le Dr London dirige actuellement la chaire Thekla R. et Donald B. Shackelford de Médecine Canine au Collège de Médecine Vétérinaire de l'OSU. Elle est également la directrice du Bureau des études cliniques et dirige les Thérapies comparées au Centre des Sciences Cliniques. Avant son arrivée dans l'Ohio en 2005, elle était maître de conférences au département des Sciences Chirurgicales et Radiologiques de l'Université de Davis en Californie. Le Dr London a obtenu son diplôme vétérinaire à l'Université de Tufts, effectué un résidanat en Oncologie Médicale à l'Université du Wisconsin-Madison, et un PhD à l'Université de Harvard, où elle a également effectué des recherches de 3^e cycle au département de Pathologie. Les thérapies ciblées et l'oncologie comparée sont ses principaux domaines d'intérêt.

POINTS CLÉS

- **Le cancer est essentiellement une maladie génétique. Les anomalies des cellules cancéreuses responsables des dérèglements des synthèses protéiques sont les cibles de la thérapie ciblée.**
- **Les petites molécules inhibitrices et les anticorps monoclonaux constituent les deux grandes approches cliniques utilisées pour inhiber les processus nécessaires à la croissance et à la survie cellulaires.**
- **L'objectif des thérapies ciblées est d'inhiber les voies essentielles de signalisation cellulaire ou de renforcer les mécanismes immunitaires effecteurs.**
- **Les recherches ultérieures sur les déterminants moléculaires des cellules tumorales contribueront à développer de nouveaux agents de thérapie ciblée en médecine humaine et vétérinaire.**

■ Introduction

L'amélioration de nos connaissances sur les caractéristiques moléculaires et immunologiques spécifiques des cellules cancéreuses au cours de ces vingt dernières années a permis le développement de nombreuses thérapies anticancéreuses ciblées, qui ont radicalement changé l'approche fondamentale du traitement du cancer. Par exemple, le ciblage des voies de signalisation nécessaires à la croissance tumorale et au développement des métastases a entraîné une amélioration considérable des traitements anticancéreux qui dépasse les espèces et la nature tumorale. Le dérèglement d'une classe de protéines cellulaires, appelées kinases, a été identifié comme étant un déterminant moléculaire important pour de nombreuses tumeurs et le ciblage de ces kinases a révolutionné le traitement de nombreux cancers chez l'Homme et les animaux. Le système immunitaire est une autre cible thérapeutique majeure qui a permis d'améliorer considérablement l'évolution des patients humains cancéreux, grâce aux anticorps monoclonaux capables de briser la tolérance en induisant des réactions antitumorales spectaculaires. Néanmoins, l'immunothérapie ne sera pas abordée dans cet article. Il est essentiel de comprendre le rôle des thérapies ciblées en oncologie humaine et vétérinaire, ainsi que

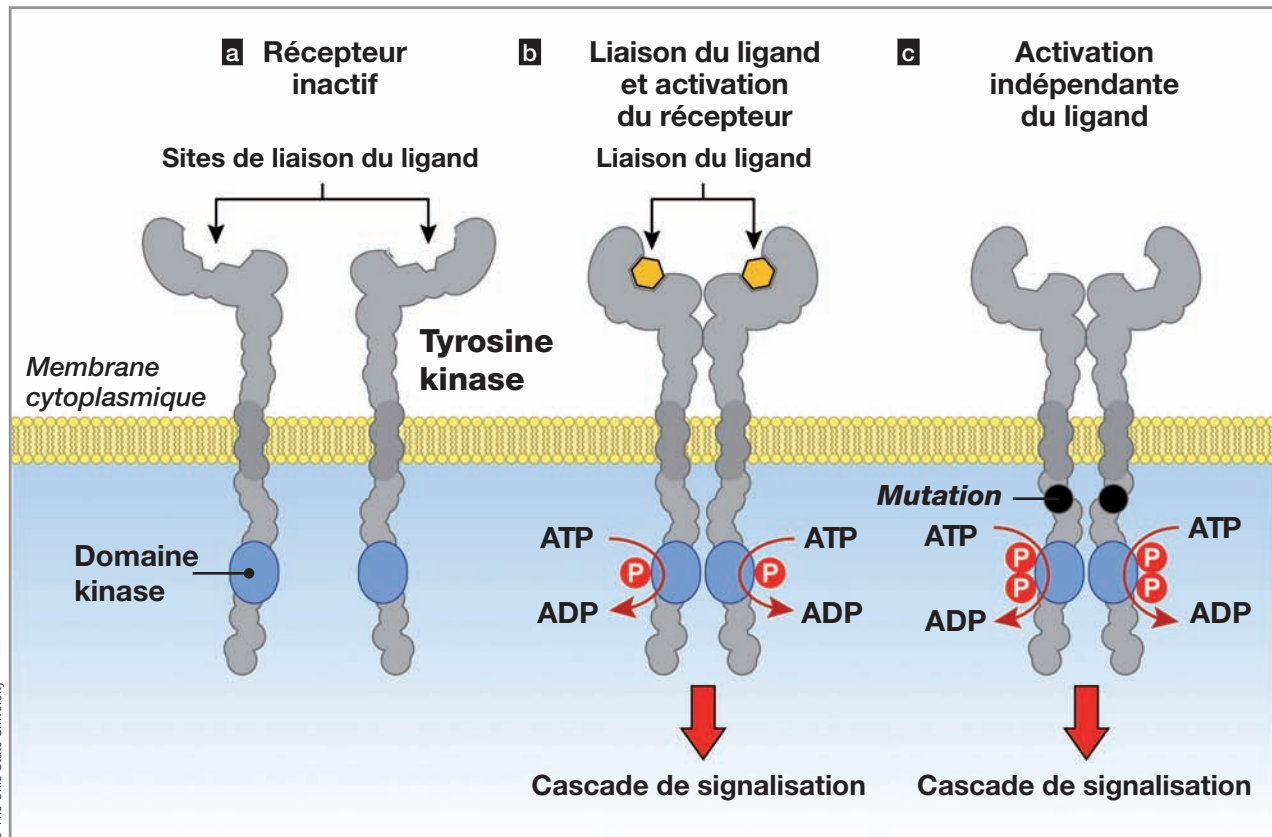
les processus complexes qui sous-tendent les réponses au traitement, pour continuer à intégrer de manière efficace ce type de thérapie dans les programmes multidisciplinaires de traitement du cancer. Cet article s'intéresse aux petites molécules inhibitrices et à leur potentiel thérapeutique dans les cancers des petits animaux.

■ Dérèglement des kinases lors de cancer

Les kinases sont des protéines qui régulent les voies de signalisation essentielles à certains processus cellulaires, tels que la croissance, la survie et la différenciation. Elles initient la transduction du signal au sein de la cellule en se liant à l'ATP et en catalysant le transfert de groupements phosphate de l'ATP vers les résidus d'acides aminés cibles (sérine, thréonine ou tyrosine) (1). Les kinases sont présentes au niveau de la membrane cellulaire (récepteurs tyrosine kinase ou RTK), dans le cytoplasme et dans le noyau. Habituellement, la signalisation est initiée quand un facteur de croissance (ligand) se lie à une kinase à la surface d'une cellule, provoquant une cascade d'effets en aval aboutissant à une modification de l'expression d'un gène (1). Le dérèglement des kinases est

le principal mécanisme utilisé par les cellules cancéreuses pour favoriser leur croissance incontrôlée et leur survie, et constitue donc une cible thérapeutique intéressante. Plusieurs mécanismes de dérèglement des kinases ont été identifiés dans les cellules cancéreuses, incluant mutations, translocations chromosomiques, surexpression de certains gènes et coexpression d'un facteur de croissance et du récepteur kinase correspondant (phénomène appelé « boucle auto-crine »), tous ces mécanismes entraînant une activation continue de la kinase (Figure 1). Par exemple, des mutations relevant de duplications internes en tandem et des mutations ponctuelles ont été identifiées au niveau du récepteur tyrosine kinase Kit dans environ 30 % des cas de mastocytomes (MCT) canins, provoquant une activation constitutive de la kinase en l'absence de liaison à un facteur de croissance, et favorisant ainsi la croissance incontrôlée et la survie des cellules tumorales. De même, des mutations ponctuelles du gène Kit ont été observées lors de MCT félin, provoquant l'activation de cette protéine (2). Plus récemment, des mutations ponctuelles activatrices au niveau de la kinase cytoplasmique BRAF ont été identifiées dans plus de 80 % des prélèvements de carcinomes à cellules transitionnelles (3). Des

Figure 1. Voie de signalisation d'un récepteur tyrosine kinase. Les récepteurs tyrosine kinase sont présents à l'état inactif sous forme de monomères enchâssés dans la membrane cellulaire (a). La liaison du ligand induit la dimérisation du récepteur et son autophosphorylation, générant en aval une cascade de signalisation (b). Des mutations activatrices de la kinase provoquent une autophosphorylation constitutive du récepteur en l'absence de liaison du ligand, entraînant une cascade non régulée qui favorise la croissance incontrôlée et la survie des cellules tumorales (c).



mutations identiques de BRAF ont été observées chez l'Homme dans des cas de mélanome, de cancer de la thyroïde et de cancer du côlon et sont connues pour contribuer à la croissance tumorale.

L'amélioration de nos connaissances des voies de signalisation aberrantes au sein des cellules cancéreuses a aidé à l'identification des kinases centrales de l'oncogenèse, avec la promesse de candidats pour une intervention thérapeutique. Le ciblage de ces altérations fondamentales des voies de signalisation cellulaire a permis de développer plusieurs petites molécules inhibitrices en médecine humaine. Si cette approche n'est appliquée que depuis peu en médecine vétérinaire, elle a déjà impacté notre manière de traiter les cancers à la fois chez le chien et le chat.

■ Petites molécules inhibitrices et traitement des cancers canins

Phosphate de tocéranibe

Le phosphate de tocéranibe est une petite molécule inhibitrice administrée avec une bonne biodisponibilité par voie orale. Il bloque la signalisation des récepteurs à activité tyrosine kinase VEGFR2, PDGFR α/β , Kit, Flt3 et CSF1R. Il a une activité significative contre les mastocytomes porteurs de mutations activatrices du gène Kit, en raison de sa capacité à inhiber la voie de signalisation impliquant le récepteur Kit. Il a toutefois été initialement développé comme médicament antiangiogénique en raison de sa capacité à inhiber le VEGFR (récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire) et le PDGFR (récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes), lui conférant ainsi une activité plus large contre certaines tumeurs solides, comme le carcinome de la thyroïde et l'adénocarcinome des glandes apocrines du sac anal.

L'étude clinique initiale de phase 1 du tocéranibe a inclus 57 chiens atteints de différents cancers (4). Son activité biologique globale a été de 54 % [6 réponses complètes (RC), 10 réponses partielles (RP) et 15 maladies stables (MS)], avec un meilleur taux de réponse chez les chiens atteints de mastocytomes porteurs de mutations du gène Kit. Par la suite, une étude clinique randomisée contre placebo menée

chez des chiens atteints de mastocytomes non résecables de grades 2 et 3 a démontré l'activité élevée de la monothérapie, avec un taux de réponse objective (TRO = RC + RP) de 42,8 % (21 RC et 41 RP) (5). Six autres chiens ont montré une MS, de sorte que 60 % des chiens de cette étude ont obtenu un bénéfice clinique avec le tocéranibe. Conformément à l'idée que les mutations du gène Kit sont un facteur déterminant du développement des mastocytomes canins, le taux de réponse était deux fois plus élevé chez les chiens porteurs de mutations du gène Kit que chez les non-porteurs.

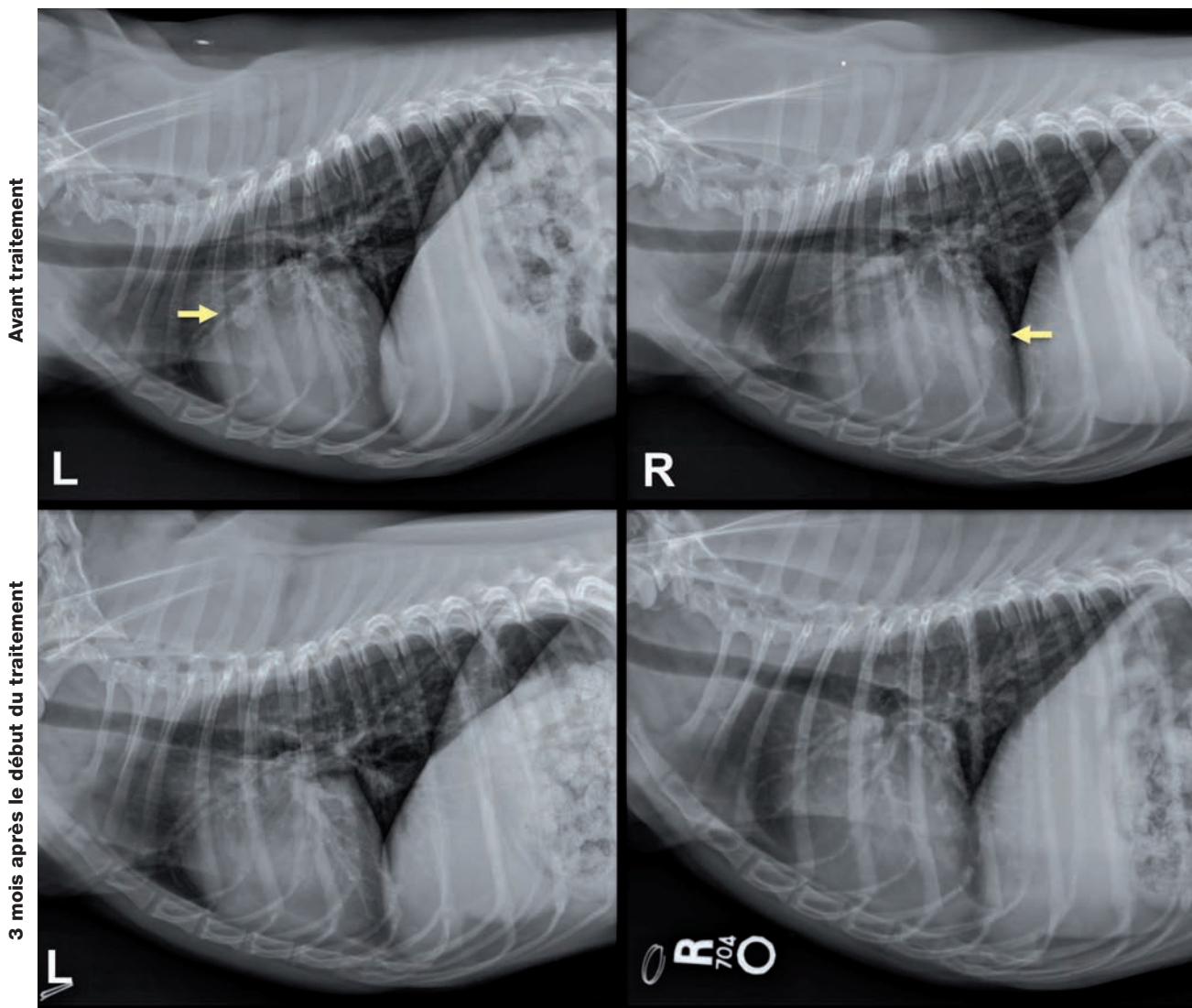
Le tocéranibe est aujourd'hui utilisé pour traiter différentes tumeurs solides chez le chien. Un bénéfice clinique (RC + RP + MS) a été observé chez 74 % des chiens lors d'une étude rétrospective (6). Les types histologiques ayant répondu au tocéranibe incluaient des adénocarcinomes des sacs anaux (28/32), des ostéosarcomes métastatiques (11/23), des carcinomes de la thyroïde (12/15), des carcinomes de la tête et du cou (7/8) et des carcinomes nasaux (5/7) (**Figure 2**). Ces chiffres sont importants si l'on considère que le taux de réponse des tumeurs métastatiques à la chimiothérapie cytotoxique traditionnelle est généralement inférieur à 20 % et la durée de réponse courte. Des recherches sont en cours pour déterminer le rôle des cibles du tocéranibe dans les différents types histologiques de tumeurs, ainsi que pour identifier des biomarqueurs de la réponse au traitement. Par exemple, même si le PDGFR α/β et le VEGFR2 sont exprimés par l'adénocarcinome des sacs anaux et le carcinome de la thyroïde, ils ne présentent pas d'activation constitutive et sont donc peu susceptibles d'être des cibles du tocéranibe dans ces cancers (7).

Le tocéranibe a été principalement évalué lors de maladies macroscopiques, mais les taux de réponse décrits dans ce contexte pourraient laisser évoquer un potentiel d'activité lors de maladie métastatique microscopique. Toutefois, deux études récentes n'ont pas permis de mettre en évidence le bénéfice clinique de cette approche. Un essai clinique a été mené chez des chiens atteints d'ostéosarcome appendiculaire (OSA), ayant tous fait l'objet d'une amputation et d'une chimiothérapie adjuvante à base de carboplatine avant d'être randomisés entre deux groupes de traitement : piroxicam/

Définitions habituelles des termes courants*.

Intervalle sans maladie (ISM) ou temps jusqu'à progression (TJP)	Période de temps entre le début du traitement et la progression de la maladie
Survie globale (SG)	Période de temps entre la date du diagnostic et la mort
Dose maximale tolérée (DMT)	La dose maximale d'un médicament qui n'entraîne pas d'effets secondaires intolérables
Activité objective globale	Réponse complète (RC), réponse partielle (RP) et maladie stable (MS)

* Notons que la définition de ces termes peut varier selon les études, et le lecteur devra se référer à la définition spécifique à chaque publication.



© The Ohio State University

Figure 2. Réponse au toceranibe chez un chien croisé atteint d'un carcinome thyroïdien métastasé. Les radiographies thoraciques de profil montrent des métastases pulmonaires nodulaires (flèches) avant traitement et trois mois après le début du traitement avec le toceranibe.

cyclophosphamide avec ou sans adjonction du toceranibe. La durée médiane sans développement de métastase (DMSM) était respectivement chez les chiens témoins et les chiens du groupe traités de 215 et 233 jours ($p = 0,274$), avec une survie médiane (SM) de, respectivement, 242 et 318 jours ($p = 0,08$). Le taux de survie à un an était de 35 % pour les chiens témoins contre 38 % pour ceux recevant le toceranibe (8). La conclusion était que l'ajout de toceranibe à la chimiothérapie métronomique, associant piroxicam et cyclophosphamide après amputation, et chimiothérapie adjuvante au carboplatine n'avait pas permis d'améliorer l'ISM médian, la SM ou le taux de survie à un an des chiens atteints d'OSA, ni d'améliorer ces critères par rapport au carboplatine seul. De même, une étude clinique examinant l'effet du toceranibe chez des chiens atteints d'hémangiosarcome splénique après splénectomie

et chimiothérapie adjuvante à la doxorubicine n'a montré aucun bénéfice de l'ajout du toceranibe sur la survie (9).

Le toceranibe a également été évalué chez le chien, en association avec d'autres traitements anticancéreux. Une étude de phase 1 a ainsi été réalisée chez des chiens porteurs de tumeurs (autres que des mastocytomes) pour établir la tolérance de l'administration conjointe du toceranibe et du piroxicam (10). Les doses ont été augmentées jusqu'à la dose d'AMM (3,25 mg/kg) pour le toceranibe et jusqu'à la dose standard pour le piroxicam (0,3 mg/kg), ceci sans observer d'augmentation de la fréquence des effets secondaires dose-limitants nécessitant un arrêt du traitement. En outre, plusieurs réponses antitumorales ont été observées pendant l'étude. Si l'association des doses standard des

deux médicaments a été jugée globalement bien tolérée, les chiens n'ont pas été suivis assez longtemps pour évaluer si des effets secondaires digestifs seraient apparus après plusieurs mois d'administration, mais la conclusion était que le piroxicam et le tocéranibe peuvent être administrés à jours alternés pour aider à limiter les risques toxiques (piroxicam à J1, tocéranibe à J2, piroxicam à J3 et ainsi de suite).

L'association du tocéranibe avec des agents de chimiothérapie classiques administrés à la dose maximale tolérée (DMT) nécessite souvent des réductions de doses en raison de l'apparition de neutropénies iatrogènes. Une étude de phase 1 sur l'association de vinblastine et de tocéranibe dans le traitement de MCT canins a établi la DMT de la vinblastine à 1,6 mg/m² et celle du tocéranibe à 3,25 mg/kg toutes les 48 h (11). La toxicité dose-limitante de cette association était la neutropénie, ce qui suggère une sensibilisation du compartiment myéloïde. Malgré une réduction de dose de 50 % de la vinblastine, le taux de réponse objective était de 70 %, ce qui suggère une activité additionnelle ou synergique. De même, la neutropénie reste la toxicité limitante lors de l'administration simultanée de lomustine et de tocéranibe ; la DMT de la lomustine étant alors établie à 50 mg/m² toutes les 3 semaines (12). Même si elles ne constituaient pas un objectif principal de cette étude, des réponses objectives (38,4 %) ont été observées pour plusieurs hémopathies et tumeurs solides. Plus récemment, l'association d'une administration pulsatile de tocéranibe (à J1, J3 et J5 d'un cycle de 21 jours) et d'une administration de 50 mg/m² de lomustine à J3 de chaque cycle a entraîné un TRO de 46 % (4 RC et 15 RP) lors de mastocytomes non résécables (13). Comme dans d'autres études d'associations, la neutropénie était la toxicité limitante.

Le tocéranibe a également été évalué en association avec la radiothérapie chez des chiens atteints de mastocytomes non résécables (14). Il a été administré à la dose de 2,75 mg/kg le lundi, mercredi et vendredi, en association avec de l'oméprazole, de la diphényldramine et de la prednisone (1 mg/kg toutes les 24 h) pendant 1 semaine. Ensuite, une radiothérapie fractionnée a été initiée (4 fractions hebdomadaires de 6 Gy). Le TRO était de 76,4 % (58,8 % RC et 17,6 % RP) et la survie médiane (SM) globale n'a pas été atteinte. Il est important de noter qu'il n'y a pas eu d'augmentation des effets secondaires de la radiothérapie avec ce protocole. Une autre étude clinique a également évalué l'efficacité de l'association tocéranibe et radiothérapie lors de carcinome nasal. Dans cette étude, les chiens traités par radiothérapie seule ont eu une survie médiane de 371 jours, contre 615 jours pour ceux traités également avec le tocéranibe, suggérant un avantage de cette association chez les chiens atteints par cette tumeur (15).

Mésylate de masitinib

Le masitinib est une petite molécule inhibitrice du récepteur Kit, du PDGFR et de la kinase cytoplasmique Lyn. L'activité

biologique du masitinib a été démontrée lors d'une étude de phase 3 randomisée en double aveugle contre placebo sur 202 chiens atteints de mastocytomes non résécables de grades 2 et 3 (16). Si aucune augmentation significative des taux de réponse n'a été observée chez les chiens porteurs ou non de mutations du gène Kit après l'administration de masitinib par rapport aux chiens du groupe placebo, le temps jusqu'à la progression (TJP) s'est révélé significativement supérieur chez les chiens recevant le masitinib (118 jours contre 75 jours). En outre, une étude ultérieure menée sur le même groupe de chiens atteints de mastocytomes non résécables de grades 2 et 3 a montré un contrôle à long terme de la maladie, significativement supérieur chez les chiens recevant le masitinib, avec 36 % des animaux traités toujours en vie à 2 ans, contre 15 % des chiens du groupe placebo (17). Une activité sur le lymphome d'immunophénotype T canin vient d'être décrite pour ce médicament.

Mésylate d'imatinib

L'imatinib est une petite molécule inhibitrice active sur le Bcr-Abl, le récepteur Kit et le PDGFR. L'imatinib a été développé pour traiter la leucémie myéloïde chronique (LMC) chez l'Homme, avec des taux de réponse observés jusqu'à 90 % (18), et est donc utilisé hors AMM en médecine vétérinaire. Une activité antitumorale a été démontrée à la fois chez le chien et chez le chat, bien qu'aucune étude clinique prospective ne l'ait évalué. Des réponses objectives ont été observées après l'administration d'imatinib chez des chiens (avec ou sans mutations du gène Kit). Dans une étude, 10 des 21 chiens atteints de mastocytomes traités avec l'imatinib ont montré une réduction de leur tumeur (RC ou RP) et tous les porteurs de duplications internes en tandem du gène Kit ont répondu au traitement (4 RC et 1 RP) (19). Un chien atteint d'une tumeur stromale digestive (GIST) non résécable porteur d'une mutation de l'exon 11 du gène Kit a également répondu à l'imatinib (20).

D'après les études évaluant l'imatinib chez le chien et le chat, il est probable que les réponses cliniques soient très fortement associées à la présence de mutations du gène Kit. Toutefois, des réponses ont également été observées en l'absence de telles mutations, suggérant l'existence d'autres mécanismes de dérèglement des kinases. Par exemple, des mutations de PDGFR α/β ont été décrites dans des cas de mastocytose systémique et de GIST répondant à l'imatinib en l'absence de mutations concomitantes du gène Kit (21,22).

■ Petites molécules inhibitrices lors de cancer félin

Le dérèglement des kinases est mal défini dans les cancers félins, bien que des mutations du gène Kit aient été mises en évidence lors de mastocytome chez le chat (2,23). Ainsi, très peu d'études ont évalué l'efficacité des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) chez les chats cancéreux. Une étude rétrospective

sur 46 chats atteints de carcinome épidermoïde a évalué l'activité du tocéranibe. Une moitié des chats a reçu le tocéranibe (groupe 1), et pas la seconde moitié (groupe 2). Le taux global de réponse biologique dans le groupe 1 était de 56,5 %. La survie médiane de 123 jours observée chez les chats traités avec le tocéranibe était significativement supérieure à celle des chats non traités (45 jours, $P = 0,01$). Dans le groupe 1, les chats présentant une réponse biologique (RC, RP ou SD) ont eu une survie sans progression et une survie médiane significativement supérieures ($P < 0,0001$ et $P = 0,0042$ respectivement) à celles des chats dont la maladie a progressé (Maladie progressive) (24). A l'opposé, une étude évaluant le tocéranibe chez des chats atteints de fibrosarcome a montré une absence de réponse clinique, malgré une bonne tolérance au médicament (25).

La tolérance du masitinib a été évaluée lors d'une étude de phase 1 réalisée chez des chats sains (26). Une protéinurie (2 chats sur 20) et une neutropénie (3 chats sur 20) réversibles ont été observées, ainsi qu'une perte de poids pendant la deuxième semaine d'administration. Une étude clinique de phase 1 évaluant l'imatinib chez 9 chats atteints de diverses tumeurs solides a déterminé que ce médicament pouvait être administré sans danger à la dose de 10 mg/kg toutes les 24 h, le principal effet indésirable observé étant une toxicité digestive modérée (27).

Une activité de l'imatinib a été décrite chez des chats atteints de mastocytomes porteurs de mutations de l'exon 8 ou 9 du gène Kit, et une étude a rapporté des réponses objectives chez 7 chats sur 8 (2,23).

Une forte expression de PDGFR a été identifiée lors de fibrosarcome et une phosphorylation des PDGFR β a été démontrée dans les lignées cellulaires de fibrosarcomes (FSK) félins après exposition au PDGF (28). Cette phosphorylation des PDGFR dans les lignées cellulaires de FSK félins est inhibée par le masitinib (29). Dans une étude clinique de phase 1, quatre chats atteints de FSK ont montré une stabilisation de leur maladie avec l'imatinib (27). Si les mutations déterminantes des FSK félins n'ont pas été identifiées, l'imatinib inhibe la voie de signalisation PDGF/PDGFR lors de FSK félin et la croissance tumorale chez un modèle murin de xénogreffe, corroborant l'idée que cette voie pourrait être une cible thérapeutique intéressante (28). En définitive, d'autres études sont nécessaires pour mieux définir le rôle des inhibiteurs de kinases dans les cancers félins.

■ Approche thérapeutique

Malgré la nature ciblée de l'action des inhibiteurs de kinases, leur fenêtre thérapeutique reste étroite et, sans une évaluation stricte des patients avant le début du traitement et un suivi rigoureux, des toxicités pourront s'observer. Par ailleurs, leurs effets secondaires peuvent être aggravés par les comorbidités liées au cancer. La prévention et la gestion de ceux-ci font donc partie intégrante du traitement.

Le tocéranibe entraîne des effets secondaires indésirables à la dose indiquée de 3,25 mg/kg administrée un jour sur deux. Plusieurs études ont aujourd'hui montré que des doses inférieures étaient associées à un bénéfice clinique significatif et une exposition suffisante au médicament, avec un profil de tolérance accru permettant une prise continue sans pauses thérapeutiques (4,6,30). En administrant le tocéranibe à des doses comprises entre 2,4 et 2,9 mg/kg toutes les 48 h, des effets secondaires légers faciles à gérer – digestifs, hématologiques et musculosquelettiques – ont constitué les principales toxicités cliniques observées (30). D'après cette étude, la posologie actuellement recommandée pour le tocéranibe est de 2,5 à 2,7 mg/kg tous les deux jours ou chaque lundi, mercredi et vendredi.

Les toxicités cliniques décrites à la fois avec le tocéranibe et le masitinib incluent des signes digestifs (anorexie, vomissements, diarrhée), rénaux (protéinurie rénale), d'hypertension et plus rarement d'hépatotoxicité, de douleurs musculaires et de pancréatite. Si les toxicités digestives des inhibiteurs de kinases sont faciles à traiter, il reste important d'intervenir précocement. Un inhibiteur de la pompe à protons tel que l'oméprazole peut être utilisé conjointement au tocéranibe, puisqu'il aide à prévenir les ulcères gastro-duodénaux. L'anorexie et la diarrhée modérées peuvent être traitées respectivement avec des antiémétiques (maropitant, ondansétron), de la prednisone et des anti-diarrhéiques (métronidazole, probiotiques, loperamide). Une interruption temporaire du traitement suivie de sa réintroduction à une dose inférieure devra être effectuée en cas de toxicité digestive de grade 2.

Une hépatotoxicité a été décrite chez le chien avec l'imatinib administré expérimentalement à doses très élevées (100 mg/kg), et dans de rares cas à doses thérapeutiques (10 mg/kg) (31). Une hépatotoxicité associée à l'administration du tocéranibe a également été décrite et répond généralement bien à l'arrêt temporaire du traitement et aux hépatoprotecteurs (SAME plus silymarine). La reprise du traitement est habituellement envisagée avec une modification de la dose ou du rythme d'administration.

L'incidence de la protéinurie induite par les ITK est mal définie dans la littérature vétérinaire et son étiologie reste inconnue, mais elle pourrait être reconnue comme une séquelle relativement fréquente de leur administration suite au suivi régulier des animaux par rapport à cet effet secondaire. Une protéinurie sévère (albumine, globuline) avec épanchement bi-cavitaire nécessitant l'arrêt du traitement a été rapportée suite à l'administration de masitinib. L'imatinib est généralement bien toléré, bien qu'un cas de protéinurie rénale ait été décrit chez un chat souffrant de syndrome hyperéosinophilique et recevant 9,6 mg/kg/jour (32). Des hypertensions ont également été décrites chez le chien, après administration de tocéranibe ; leur incidence réelle reste inconnue. Pour la protéinurie induite par le

toceranibe, un IECA est généralement instauré, conjointement à une pause thérapeutique. La durée de cette pause dépendra de l'état de santé de l'animal et dans la mesure du possible, le toceranibe ne sera réintroduit qu'après résolution des signes cliniques. Un suivi étroit du rapport protéines/créatinine urinaire est justifié après la réintroduction du médicament pour s'assurer qu'il n'y a pas d'aggravation de la protéinurie. Une hypertension est souvent observée parallèlement à la protéinurie, l'amlodipine est alors généralement utilisée pour traiter cet effet.

■ Conclusions

Les petites molécules inhibitrices de tyrosine kinase sont aujourd'hui très attentivement étudiées en oncologie vétérinaire et humaine, et leurs premiers succès ont nettement accéléré notre compréhension de la complexité des mécanismes sous-jacents au développement d'un cancer. De nouvelles molécules feront probablement leur entrée en médecine vétérinaire, offrant de nouvelles solutions thérapeutiques aidant à améliorer l'efficacité de nombreux traitements des chiens et chats cancéreux.

Références bibliographiques

- Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2010;141(7):1117-1134.
- Isotani M, Yamada O, Lachowicz JL, et al. Mutations in the fifth immunoglobulin-like domain of Kit are common and potentially sensitive to imatinib mesylate in feline mast cell tumours. *Br J Haematol* 2010;148(1):144-153.
- Decker B, Parker HG, Dhawan D, et al. Homologous mutation to human BRAF V600E is common in naturally occurring canine bladder cancer – evidence for a relevant model system and urine-based diagnostic test. *Mol Cancer Res* 2015;13(6):993-1002.
- London CA, Hannah AL, Zadovskaya R, et al. Phase I dose-escalating study of SU11654, a small molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, in dogs with spontaneous malignancies. *Clin Cancer Res* 2003;9(7):2755-2768.
- London CA, Malpas PB, Wood-Follis SL, et al. Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toceranib phosphate (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of dogs with recurrent (either local or distant) mast cell tumor following surgical excision. *Clin Cancer Res* 2009;15(11):3856-3865.
- London C, Mathie T, Stingle N, et al. Preliminary evidence for biologic activity of toceranib phosphate (Palladia®) in solid tumours. *Vet Comp Oncol* 2012;10(3):194-205.
- Urie BK, Russell DS, Kisseberth WC, et al. Evaluation of expression and function of vascular endothelial growth factor receptor 2, platelet derived growth factor receptors-alpha and -beta, KIT, and RET in canine apocrine gland anal sac adenocarcinoma and thyroid carcinoma. *BMC Vet Res* 2012;8(1):67.
- London CA, Gardner HL, Mathie T, et al. Impact of toceranib/ piroxicam/ cyclophosphamide maintenance therapy on outcome of dogs with appendicular osteosarcoma following amputation and carboplatin chemotherapy: a multi-institutional study. Bouvard D (ed). *PLoS ONE* 2015;10(4):e0124889.
- Gardner HL, London CA, Portela RA, et al. Maintenance therapy with toceranib following doxorubicin-based chemotherapy for canine splenic hemangiosarcoma. *BMC Vet Res* 2015;11(1):131.
- Chon E, McCartan L, Kubicek LN, et al. Safety evaluation of combination toceranib phosphate (Palladia®) and piroxicam in tumour-bearing dogs (excluding mast cell tumours): a phase 1 dose-finding study. *Vet Comp Oncol* 2012;10(3):184-193.
- Robat C, London C, Bunting L, et al. Safety evaluation of combination vinblastine and toceranib phosphate (Palladia®) in dogs: a phase I dose-finding study. *Vet Comp Oncol* 2012;10(3):174-183.
- Pan X, Tsimbas K, Kurzman ID, et al. Safety evaluation of combination CCNU and continuous toceranib phosphate (Palladia®) in tumour-bearing dogs: a phase 1 dose-finding study. *Vet Comp Oncol* 2016;14(2):202-209.
- Burton JH, Venable RO, Vail DM, et al. Pulse administered toceranib phosphate plus lomustine for treatment of unresectable mast cell tumors in dogs. *J Vet Intern Med* 2015;29(4):1098-1104.
- Carlsten KS, London CA, Haney S, et al. Multicenter prospective trial of hypofractionated radiation treatment, toceranib, and prednisone for measurable canine mast cell tumors. *J Vet Intern Med* 2012;26(1):135-141.
- Ehling T, Klein M, Smith L, et al. A multi-center VRTOG study examining the efficacy of toceranib phosphate (Palladia®) as a primary and/or adjuvant agent in the treatment of canine nasal carcinoma [Abstract]. *Vet Cancer Soc* 2014;10:9-11.
- Hahn KA, Oglivie G, Rusk T, et al. Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. *J Vet Intern Med* 2008;22(6):1301-1309.
- Hahn KA, Legendre AM, Shaw NG, et al. Evaluation of 12- and 24-month survival rates after treatment with masitinib in dogs with non-resectable mast cell tumors. *Am J Vet Res* 2010;71(11):1354-1361.
- O'Brien SG, Guillhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348(11):994-1004.
- Isotani M, Ishida N, Tominaga M, et al. Effect of tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate on mast cell tumors in dogs. *J Vet Intern Med* 2008;22(4):985-988.
- Kobayashi M, Kuroki S, Ito K, et al. Imatinib-associated tumour response in a dog with a non-resectable gastrointestinal stromal tumour harbouring a c-kit exon 11 deletion mutation. *Vet J* 2013;198(1):271-274.
- Pardanani A, Ketterling RP, Brockman SR, et al. CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFRFA fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003;102(9):3093-3096.
- Lasota J, Miettinen M. KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Semin Diagn Pathol* 2006;23(2):91-102.
- Isotani M, Tamura K, Yagihara H, et al. Identification of a c-kit exon 8 internal tandem duplication in a feline mast cell tumor case and its favorable response to the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate. *Vet Immunol Immunopathol* 2006;114(1-2):168-172.
- Wiles V, Hohenhaus A, Lamb K, et al. Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia®) in cats with oral squamous cell carcinoma. *J Feline Med Surg* 2016. (epub ahead of print)
- Holtermann N, Kiupel M, Hirschberger J. The tyrosine kinase inhibitor toceranib in feline injection site sarcoma: efficacy and side effects. *Vet Comp Oncol* 2016 (epub ahead of print).
- Daly M, Sheppard S, Cohen N, et al. Safety of masitinib mesylate in healthy cats. *J Vet Intern Med* 2011;25(2):297-302.
- Lachowicz JL, Post GS, Brodsky E. A phase 1 clinical trial evaluating imatinib mesylate (Gleevec) in tumor-bearing cats. *J Vet Intern Med* 2005;19(6):860-864.
- Katayama R, Huelsmeyer MK, Marr AK, et al. Imatinib mesylate inhibits platelet-derived growth factor activity and increases chemosensitivity in feline vaccine-associated sarcoma. *Cancer Chemo Pharma* 2004;54(1):25-33.
- Lawrence J, Saba C, Gogal R Jr, et al. Masitinib demonstrates anti-proliferative and pro-apoptotic activity in primary and metastatic feline injection-site sarcoma cells. *Vet Comp Oncol* 2011;10(2):143-154.
- Bernabe LF, Portela R, Nguyen S, et al. Evaluation of the adverse event profile and pharmacodynamics of toceranib phosphate administered to dogs with solid tumors at doses below the maximum tolerated dose. *BMC Vet Res* 2013;9(1):190.
- Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest* 2000;105(1):3-7.
- Backlund B, Cianciolo RE, Cook AK, et al. Minimal change glomerulopathy in a cat. *J Feline Med Surg* 2011;13(4):291-295.

Spécificités de l'oncologie féline



■ Erika Krick, Dr vétérinaire, Dipl. ACVIM (Oncologie)

Ecole de Médecine Vétérinaire de l'Université de Pennsylvanie, Philadelphie, Etats-Unis

Ancienne interne et résidente en Oncologie Médicale à l'Ecole de Médecine Vétérinaire de l'Université de Pennsylvanie, le Dr Krick rejoint le corps enseignant en 2009 et est actuellement maître de conférences d'oncologie et chef du service d'Oncologie. Ses travaux de recherches portent essentiellement sur le lymphome félin et la cachexie cancéreuse. Les principaux domaines d'enseignement qui l'intéressent sont l'oncologie clinique et la communication.

■ Introduction

Le traitement du cancer chez le chien et chez le chat a progressé aussi bien dans les cliniques spécialisées que généralistes. Par exemple, une enquête réalisée au Royaume-Uni auprès de cliniques vétérinaires a montré que 70,8 % d'entre elles avaient eu recours à une chimiothérapie au cours de l'année écoulée, et que 39,6 % avaient référé un animal pour un traitement de ce type (1). Le cyclophosphamide et la vincristine étaient les drogues

les plus utilisées (respectivement 92,4 % et 89,6 % des cliniques), suivies du chlorambucil (42,8 %) et de la doxorubicine (30,1 %). Le lymphome étant relativement fréquent chez l'animal, il n'est pas surprenant que ces molécules soient les plus prescrites.

Comparés aux autres animaux domestiques et à l'Homme, les chats sont uniques à plusieurs égards : ce sont des carnivores stricts et des prédateurs, ils sont de taille homogène quelle que soit la race et beaucoup rappellent, par leur physique et leur comportement, leurs cousins sauvages. Leurs cancers sont également uniques, et il faut prendre cela en compte au moment d'envisager les options thérapeutiques. Le lymphome félin, par exemple, peut se présenter sous plusieurs formes cliniques : contrairement aux autres espèces, les chats développent rarement un lymphome multicentrique mais plutôt une forme digestive. Les options thérapeutiques et le pronostic varient en fonction de la forme clinique du lymphome. Par exemple, citons l'ostéosarcome appendiculaire qui métastase rarement chez le chat, contrairement au chien, ou encore le mastocytome splénique qui se traite relativement bien dans cette espèce. L'objet de cet article n'est cependant pas de présenter les cancers spécifiques du chat, mais les possibles difficultés rencontrées lors du traitement des chats cancéreux.

POINTS CLÉS

- De nombreux cancers ont chez le chat un tableau clinique, des recommandations thérapeutiques et un pronostic différents des autres espèces. L'approche des tumeurs félines doit donc se baser sur les caractéristiques spécifiques de cette espèce.
- Un discours clair face au propriétaire, concernant les différentes options thérapeutiques et leur faisabilité, tout en tenant compte de ses attentes, permettra d'améliorer l'observance des recommandations cliniques.
- Les chats atteints de lymphome sont souvent débilités au moment du diagnostic, et le maintien d'une bonne qualité de vie dépendra autant des traitements symptomatiques que du traitement anticancéreux.
- La cachexie relève d'une diminution de la masse musculaire, tandis qu'une perte de tissu adipeux est évocatrice d'un apport énergétique insuffisant. La masse musculaire et la masse grasse devraient donc être évaluées séparément chez le chat cancéreux.

■ Diagnostic et bilan d'extension

La démarche diagnostique face à un cancer est la même chez le chat que chez les autres espèces, basée sur des examens complémentaires identiques. Selon la tumeur et l'état clinique de l'animal, une cytoponction ou une biopsie pourront être recommandées, avec différentes méthodes de prélèvement (2) en fonction de la localisation de la masse ou de l'organe concerné (cytoponction à l'aiguille fine, biopsie incisionnelle ou excisionnelle, endoscopie, coelioscopie, ou laparotomie exploratrice). Les examens diagnostiques

de seconde intention dépendront des hypothèses du diagnostic différentiel, de l'examen clinique, des résultats des premiers examens réalisés et de l'état de l'animal.

Comme chez les autres espèces, le choix des examens à mettre en œuvre pour réaliser le bilan d'extension dépend du type de cancer. Chez les chats présentant des signes cliniques pour lesquels un diagnostic de cancer a déjà été établi, ces tests peuvent déjà avoir été réalisés lors de la démarche diagnostique, et aucun autre examen ne sera alors nécessaire. Le dépistage FeLV reste toutefois recommandé chez les chats atteints de lymphome. De même, un dosage de la cobalaminémie, suivi d'une supplémentation si nécessaire, est conseillé chez les chats souffrant d'un lymphome intestinal à petites cellules, généralement carencés en cobalamine (3).

■ Problématiques liées au traitement

Administration des médicaments

Les principales options disponibles pour le traitement des chats cancéreux sont les mêmes que pour les autres espèces. Mais l'administration des médicaments peut se révéler difficile chez le chat. Le choix du protocole thérapeutique doit donc tenir compte de la disponibilité du propriétaire (visites à la clinique) et de sa capacité à traiter son chat par voie orale, afin d'assurer l'observance du traitement et de réduire le stress du client. Il est parfois nécessaire de tranquilliser un animal non coopératif pour les injections intraveineuses (IV) ou les perfusions, ou encore pour administrer sans risque les drogues de chimiothérapie irritantes ou vésicantes, telles que les vinca-alcaloïdes et la doxorubicine. La sédation augmente la durée et le coût de la visite, et la tranquillisation hebdomadaire d'un animal n'est pas idéale. Une solution alternative consiste à administrer les médicaments par voie intrapéritonéale (IP), ce qui peut être mieux toléré et plus sûr, à la fois pour le chat et pour le personnel administrant la chimiothérapie. Une étude rétrospective a évalué l'administration IP de vincristine et de cyclophosphamide chez 26 chats atteints de lymphome recevant un protocole COP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) et n'a montré aucun effet indésirable lié aux injections (4). Le taux de réponse complète dans cette étude était de 76,9 % (avec un taux de réponse partielle de 19,2 %, un seul chat n'ayant pas répondu au traitement), ce qui est équivalent ou supérieur aux taux décrits dans d'autres publications évaluant un protocole COP lors de lymphome félin. L'intervalle médian sans maladie était de 421 jours, supérieur à celui rapporté par ailleurs. Les chats ont bien toléré les injections IP, et les auteurs ont indiqué qu'aucune personne en charge du traitement n'a été griffée ou mordue. A noter cependant que

10 chats sur les 26 présentaient un lymphome nasal, ce qui peut fausser les résultats, en raison d'un meilleur pronostic de cette forme clinique particulière. Toutefois, cette étude montre que l'administration IP de chimiothérapie semble bien tolérée et qu'elle peut remplacer efficacement l'administration IV et la sédation préalable nécessaire à celle-ci. La biodisponibilité de la vincristine et du cyclophosphamide en IP chez le chat sain est, respectivement, de 100 % et de 76 % ; cette méthode serait donc une bonne alternative pour l'administration de certaines molécules de chimiothérapie chez cette espèce (5).

Certains chats sont extrêmement réfractaires à la prise orale de médicaments, ce qui peut être une source importante de stress pour le propriétaire et risquer d'altérer sa relation avec son animal. Si le chat doit recevoir plusieurs médicaments, le propriétaire peut les mélanger dans une seule gélule, afin de les administrer en une prise unique. Certaines pharmacies peuvent proposer des préparations associant deux molécules. Il est également possible de fabriquer des présentations liquides pour de nombreux médicaments administrés par voie orale, et éventuellement d'adapter la concentration (et l'arôme) du produit spécifiquement pour le chat afin de limiter le volume nécessaire (**Figure 1**). Les formules liquides ne sont toutefois pas recommandées pour les molécules cytotoxiques, car elles augmentent le risque d'exposition de la famille à ces drogues, en particulier si le chat recrache le liquide ou salive beaucoup après l'ingestion.

Figure 1. Chat acceptant volontairement de la prednisolone sous forme de suspension orale.



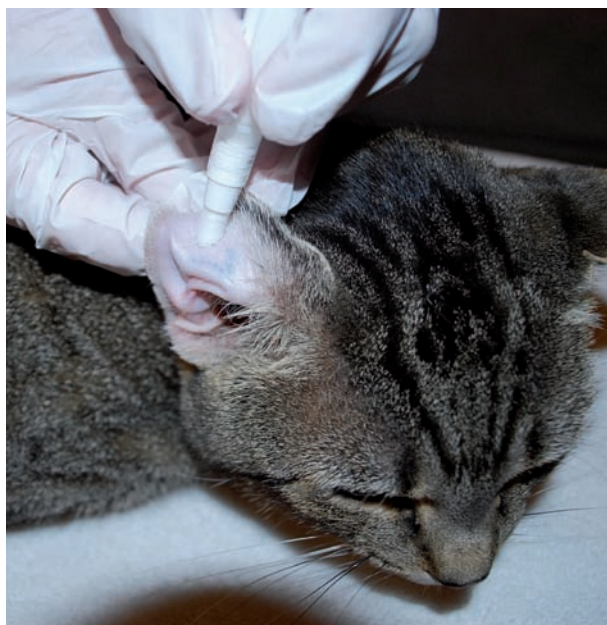
© Erika Kirck

Des administrations transdermiques de prednisolone ou encore de certains traitements symptomatiques peuvent être tentées, mais la biodisponibilité de cette voie demeure inconnue (**Figure 2**). Par conséquent, si un chat ne répond pas à un traitement transdermique, l'inefficacité du médicament ou sa mauvaise absorption peuvent être mises en cause. Là encore, nous insistons sur le fait que les produits de chimiothérapie ne doivent pas être administrés par cette voie, car le risque d'exposition humaine est alors extrêmement élevé.

Certains chats tolèrent mieux les injections sous-cutanées que les traitements oraux. Dans ce cas, si le propriétaire est capable de réaliser des injections, cette option peut être utilisée à domicile pour les corticoïdes (dexaméthasone) et certains traitements symptomatiques (maropitant, par exemple). En revanche, les produits de chimiothérapie ne doivent en aucun cas être administrés par les propriétaires.

Traitements symptomatiques

L'amélioration de la qualité de vie est un des objectifs principaux du traitement des chats cancéreux et est particulièrement importante chez les animaux présentant déjà des signes cliniques au moment du diagnostic. Une analgésie adaptée doit être utilisée le cas échéant. Mais limiter les effets secondaires de la chimiothérapie tout en améliorant le confort de vie du chat peut se révéler difficile. Heureusement, il existe une vaste gamme de traitements symptomatiques, à condition que le propriétaire puisse les administrer. Les nausées, les vomissements, une diminution de l'appétit et une perte de poids sont les principaux signes liés aux cancers ou aux effets secondaires de la chimiothérapie et qui altèrent la qualité de vie. L'auteur utilise le plus souvent l'ondansétron et le maropitant pour traiter les nausées, et la prednisolone ou la mirtazapine si le chat reste dysorexique malgré l'administration des antiémétiques. Un traitement avec l'acétate de mégestrol peut également être envisagé si l'appétit ne s'améliore pas avec les autres traitements, malgré le risque d'effets secondaires liés à ce produit (incluant diabète sucré et carcinome mammaire), et il est à réserver pour les soins palliatifs des animaux en stade terminal (6). L'acétate de mégestrol est un puissant inhibiteur de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS). Une étude a montré une baisse des taux de cortisol post-ACTH dès la première semaine suivant le début de l'administration de la molécule à des chats sains (7), et il est donc essentiel d'informer les propriétaires que ce traitement ne doit pas être arrêté brutalement. Il est intéressant de noter que les chats sains de cette étude ayant reçu de la prednisolone ont eu une inhibition moindre de l'axe HHS.



© Erika Křátek

Figure 2. Les traitements transdermiques peuvent être appliqués sur la face interne du pavillon auriculaire. Les propriétaires doivent porter des gants pour effectuer ces traitements afin d'éviter de s'exposer eux-mêmes au médicament.

La nutrition entérale par sonde est controversée en oncologie féline. La sonde permet de s'assurer que le propriétaire donne la bonne quantité de nourriture et d'eau à son chat, et de mesurer plus facilement la consommation énergétique qu'avec une alimentation en libre-service. Il est souvent possible d'administrer également les médicaments par la sonde, ce qui réduit le stress à la fois du propriétaire et du chat. L'inconvénient réside dans le fait que la sonde d'alimentation permet de maintenir l'animal en vie, malgré un inconfort extrême, et donc de prolonger, plutôt que de limiter, sa souffrance. Il est donc important de bien discuter avec le propriétaire de l'objectif d'une alimentation assistée par sonde, et de s'assurer que le vétérinaire et le propriétaire ont les mêmes attentes vis-à-vis de l'état clinique du chat.

Deux études ont évalué l'utilisation de sondes d'alimentation chez le chat et rapportent que la majorité des propriétaires les ont utilisées facilement. Une étude (8) a comparé la pose et l'utilisation de sondes de gastrostomie endoscopiques percutanées (GEP) (21 cas) à celles de sondes d'œsophagostomie (46 cas). La plupart des chats inclus dans l'étude présentaient une hépatopathie (principalement la lipidose hépatique) ou un processus tumoral. La totalité des propriétaires de chats à sondes GEP interrogés ont déclaré qu'ils étaient à l'aise avec l'utilisation de celle-ci, et un seul propriétaire ne l'a pas été avec la sonde d'œsophagostomie.

Aucune différence significative n'a été observée entre les sondes GEP et les sondes d'œsophagostomie en termes de nombre et de sévérité des complications, d'aisance du propriétaire, de difficulté (ou d'absence de difficulté) avec l'administration des premiers repas, et de variation de poids une fois la sonde en place. La durée de mise en place de la sonde était significativement plus courte avec les sondes d'œsophagostomie qu'avec les sondes GEP. Une autre étude (9) a évalué spécifiquement l'utilisation des sondes d'œsophagostomie chez 60 chats, et a montré que la majorité des animaux prenaient du poids ou gardaient un poids stable, et que la durée moyenne de maintien de la sonde était de 23 jours. Des complications ont été observées chez 1/3 des chats, avec des vomissements (dont le rejet de la sonde), un œdème facial et une inflammation ou infection du site d'œsophagostomie. Ces deux études ont été publiées il y a 12 et 18 ans, il est donc raisonnable de penser que la pose de sonde, l'information des propriétaires sur l'utilisation des sondes, et la qualité des aliments adaptés à la nutrition entérale se sont nettement améliorées au cours des 20 dernières années. A la connaissance de l'auteur, aucune étude plus récente montrant les effets cliniques des sondes d'œsophagostomie sur le poids corporel et la satisfaction des propriétaires n'a été publiée, même si une étude récente sur l'impact pronostique des variations pondérales pendant le traitement du lymphome félin incluait 21 animaux porteurs d'une sonde d'alimentation (10). Ces sondes ont plus probablement été posées chez des chats atteints de lymphome à petites cellules, et la nutrition par sonde n'a pas été significativement corrélée avec des variations pondérales.

Chez les chats dysorexiques ou anorexiques, une sonde d'alimentation peut aider à améliorer l'état nutritionnel des animaux lors de la mise en place du traitement anticancéreux. Tous les chats atteignant une consommation énergétique suffisante ne prendront pas nécessairement du poids. Une perte de poids persistante malgré un apport énergétique correct est le signe d'une cachexie cancéreuse.

Tableau 1. Système de notation de la masse musculaire chez le chat. L'évaluation porte sur les muscles temporaux, en région de la scapula et des membres postérieurs (20).

Score	Description de la fonte musculaire
0	Sévère (fonte musculaire importante)
1	Modérée (fonte musculaire visible)
2	Légère (fonte musculaire légère)
3	Absente (pas de fonte musculaire)

■ Cachexie cancéreuse

La cachexie cancéreuse est bien décrite en médecine humaine, mais ce syndrome est tellement complexe et pluri-factoriel qu'aucun traitement standard n'a été établi jusque-là. Les signes courants de la cachexie cancéreuse incluent : perte de poids malgré un apport énergétique adapté, fonte musculaire, satiété précoce, baisse d'appétit, augmentation des taux sériques de cytokines inflammatoires et tolérance et réponse médiocres au traitement anticancéreux (11-16). La cachexie cancéreuse toucherait jusqu'à 80 % des patients humains souffrant de certains cancers (17,18) et est un facteur pronostique péjoratif et indépendant de survie (12,13).

De nombreux chats cancéreux perdent du poids et ont du mal à manger. Les propriétaires observent également souvent des signes de satiété précoce – le chat va à sa gamelle et semble intéressé, mais arrête de manger après seulement quelques bouchées. La perte de poids qui touche ces animaux pourrait être due à un apport énergétique insuffisant lié aux conséquences cliniques du processus tumoral, au traitement, ou aux deux. Mais ces éléments n'expliqueraient pas la fonte musculaire spécifique observée chez beaucoup de chats cancéreux. Lors de privation (apport énergétique insuffisant), le tissu graisseux est sollicité en premier afin de préserver la masse musculaire. Lors de cachexie, l'inverse se produit – l'organisme mobilise préférentiellement le tissu musculaire, avec ou sans perte de masse grasse.

Puisque les scores de condition corporelle (BCS : « body condition score ») pour chats intègrent la masse grasse, et pas spécifiquement la masse musculaire, il est important d'évaluer à la fois les masses grasse et musculaire chez les chats cancéreux (**Tableaux 1 et 2, Figures 3 et 4**). Les vétérinaires qui n'évaluent que le BCS risquent de ne pas identifier les chats souffrant de fonte musculaire modérée à sévère associée à un surpoids ou à une obésité (**Figure 5**).

Tableau 2. Système de notation de la masse grasse chez le chat. Celle-ci s'évalue le long de la paroi thoracique et au niveau du pannicule abdominal (20).

Score	Description de la masse grasse
0	Absente
1	Diminuée
2	Normale
3	Augmentée

© Nicholas Lehmann, PE

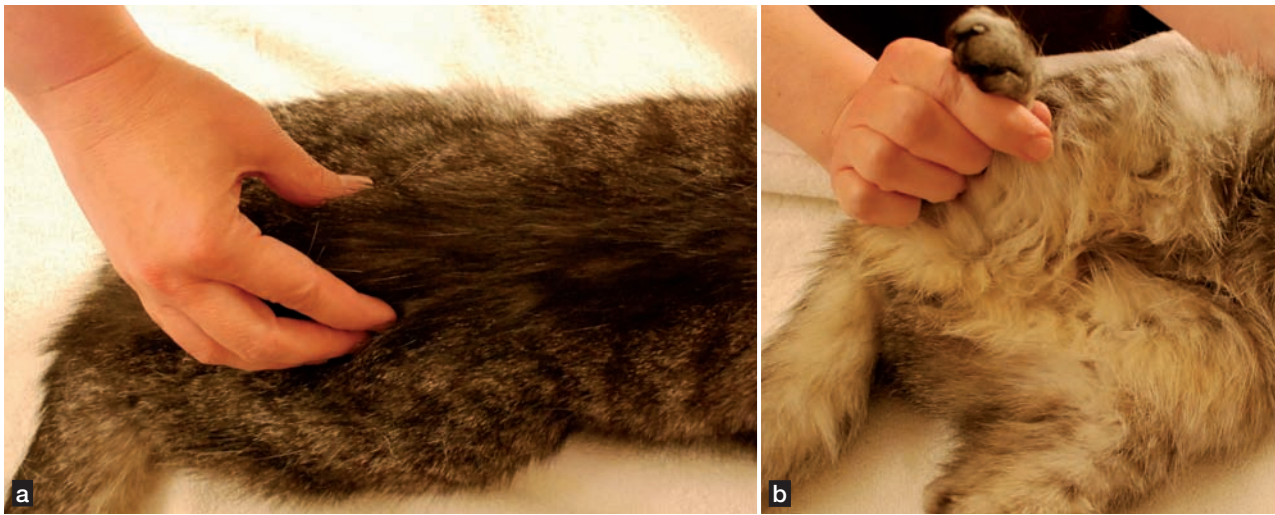


Figure 3. Chat présentant une fonte musculaire importante au-dessus de l'omoplate et de la colonne (a) ainsi qu'une absence de pannicule graisseux abdominal (b). Un score de masse musculaire de 0 et un score de masse grasse de 0 ont été attribués à ce chat.

© Nicholas Lehmann, PE

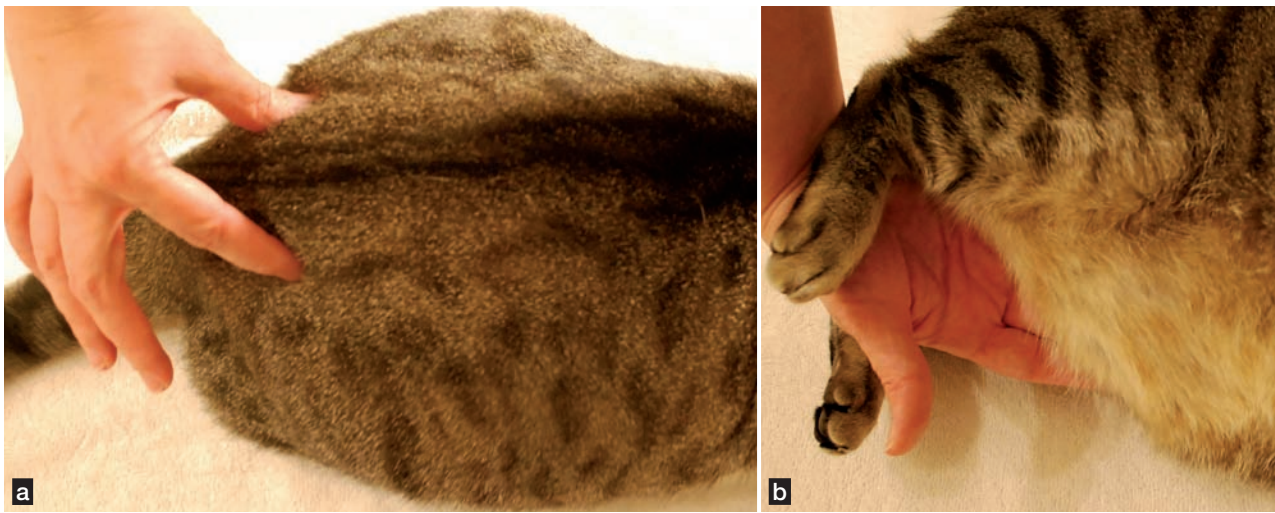


Figure 4. Contrairement au chat de la Figure 3, celui-ci possède une masse musculaire normale notée 3 (a) et un important pannicule graisseux abdominal (b) compatible avec un score de masse grasse de 3.

© Erika Krick



Figure 5. Chat présentant une fonte musculaire importante, les ailes iliaques et la colonne vertébrale étant visiblement proéminentes (a) mais une masse grasse augmentée, comme l'atteste l'importante surcharge abdominale (b). Cela traduit à la fois une obésité et une cachexie. Bien que ce chat ne soit pas en état de privation alimentaire, la fonte musculaire est compatible avec un processus métabolique (dans ce cas, un cancer) qui mobilise les réserves musculaires.

Une étude prospective a évalué l'effet du poids et du BCS chez des chats atteints de cancer, avec une grande majorité (91 %) des chats présentant une fonte musculaire cliniquement visible (score musculaire de 0 ou 1), tandis que la plupart des chats (60 %) présentaient une perte de masse grasse cliniquement visible (score de 0 ou 1) (19). Les chats dont le poids ou le BCS étaient inférieurs montraient des survies plus courtes, et ces deux facteurs étaient corrélés avec la réponse. En effet, les chats qui ont présenté une rémission avaient des poids et des BCS significativement supérieurs à ceux des chats ne montrant pas de réponse. D'autres études ont montré que les chats qui avaient perdu du poids avant le début de la chimiothérapie ou qui pesaient moins que le poids médian des chats de l'étude au début de la chimiothérapie avaient une survie inférieure (20,21).

Une étude rétrospective récente a comparé la survie de chats traités par chimiothérapie pour un lymphome, en fonction de l'évolution de leur poids pendant le traitement (10). Des cas de lymphomes à petites et grandes cellules ont été inclus dans cette étude, et les poids mesurés au moment du diagnostic puis 1, 2 et 3 mois après le début du traitement ont été enregistrés et comparés. Les chats ont ensuite été classés en 3 groupes : « gain de poids », « perte de poids » ou « poids stable » en fonction de la variation de leur poids, évalué à chaque visite, par rapport à la visite initiale : augmentation de plus de 5 %, diminution de plus de 5 %, ou stabilité. Aucune différence en termes de survie n'a été observée entre ces groupes chez les chats atteints de lymphome à petites cellules, mais une différence a été observée chez ceux atteints de lymphome à grandes cellules à 1 mois de traitement. En particulier, les chats ayant perdu au moins 5 % de poids avaient une survie significativement plus courte que celle des autres chats. La même tendance a été observée à 2 mois, mais la différence n'était pas statistiquement significative.

Ces études confirment que le poids initial et l'évolution du poids pendant le traitement ont une valeur pronostique dans la survie des chats atteints de cancer, notamment de lymphome. Les chats cancéreux présentant de plus une fonte musculaire cliniquement visible sont très certainement en état cachectique. D'autres recherches sont nécessaires pour évaluer les stratégies thérapeutiques visant à lutter contre la cachexie cancéreuse.

■ Qualité de vie

Une seule étude a examiné spécifiquement la façon dont les propriétaires perçoivent la qualité de vie de leur chat pendant la chimiothérapie (22). Globalement, la majorité

(83 %) était satisfaite d'avoir décidé de traiter son animal par chimiothérapie, et 87 % ont déclaré qu'ils le referaient pour un autre chat si nécessaire. Les propriétaires ont également identifié des marqueurs de qualité de vie chez leur chat. L'indicateur le plus souvent cité était l'appétit (92 % des propriétaires), suivi par le jeu, l'interactivité, le comportement général et l'énergie de l'animal. Les propriétaires ont également été interrogés sur la qualité de vie de leur chat à différents moments. Sans surprise, les scores moyens de qualité de vie les plus élevés ont été observés avant le diagnostic du cancer et la chimiothérapie. Les scores étaient plus élevés après le début de la chimiothérapie que dans la période entre le diagnostic et le début de celle-ci. Les propriétaires des chats décédés au cours de l'étude étaient significativement moins enclins à se dire satisfaits d'avoir choisi la chimiothérapie. De même, les propriétaires des chats ayant eu des effets secondaires à la chimiothérapie étaient plus enclins à regretter leur décision d'avoir choisi ce traitement. Notons que les participants de cette étude n'ont été interrogés qu'une seule fois pendant le traitement de leur animal, et que le moment où ils ont été interrogés variait d'un chat à l'autre, d'où un risque élevé de biais. Il serait intéressant d'interroger les propriétaires en temps réel à différents moments du traitement d'un lymphome félin pour mieux évaluer leur ressenti vis-à-vis de leur chat pendant le traitement et avant de connaître l'issue du traitement. Le fait que la quasi-totalité des propriétaires ait choisi l'appétit comme indicateur de la qualité de vie montre que le propriétaire est probablement autant concerné par l'appétit de son chat que le vétérinaire par le poids de celui-ci, et que ces deux facteurs sont certainement liés.

■ Communication

Le dialogue vétérinaire-propritaire est essentiel, et d'autant plus important lorsqu'il s'agit de traiter un chat, dont le comportement chez lui est souvent très différent de celui observé à la clinique. Or, connaître le comportement du chat à la maison est essentiel afin d'apprécier sa qualité de vie. Par exemple, lorsqu'un propriétaire rapporte que son chat mange mais qu'il continue à maigrir, il est utile de se renseigner sur le comportement alimentaire du chat à son domicile. Il peut effectivement consommer suffisamment de nourriture, ou bien aller régulièrement à sa gamelle mais ne consommer réellement que peu de nourriture. Faire cette distinction peut changer le diagnostic ou le traitement.

L'observance du traitement peut être particulièrement difficile pour les propriétaires de chats. Si le chat ne se laisse pas faire, le conflit qui en résulte peut altérer la relation chat-propritaire. Si cette question spécifique n'est pas abordée

de manière empathique et sans porter de jugement, certains propriétaires pourront ne pas dire à leur vétérinaire qu'ils ont du mal à traiter leur animal, ou qu'ils n'arrivent pas ou ne veulent pas administrer certains médicaments. Ces informations influenceront les recommandations thérapeutiques proposées, et pourront encourager à discuter des alternatives aux médicaments et de leurs présentations actuelles. Les études ayant porté sur les attentes des propriétaires en termes de communication avec leur vétérinaire montrent qu'ils souhaitent la vérité et une totale franchise de sa part – autrement dit, ils attendent des informations précises sur l'état de leur animal – avec un discours empathique, compassionnel, d'une durée suffisante et sans jugement (23-25). De même, une autre étude a montré que les propriétaires étaient significativement plus enclins à suivre les instructions concernant les soins chirurgicaux ou dentaires quand les recommandations données par le vétérinaire étaient claires (26). Il est donc important, non seulement de fournir aux propriétaires des options et recommandations claires, mais aussi de délivrer ces informations d'une manière favorisant la compréhension et la mémorisation. Par exemple, les informations fournies sous

plusieurs formes (écrite, orale, tableaux, images) sont préférées par les clients (23,25). S'interrompre régulièrement pour limiter l'excès d'informations et demander au propriétaire son retour sur les recommandations et les informations transmises permet au vétérinaire de vérifier que le propriétaire a à la fois entendu et bien compris ce qui a été dit.

■ Conclusion

Le traitement du cancer chez le chat est particulièrement difficile et délicat et nécessite une relation de confiance avec le propriétaire afin de garantir la meilleure qualité de prise en charge du patient et du propriétaire et la protection du vétérinaire. Le traitement comprend plusieurs problématiques – l'administration des médicaments par le propriétaire, les visites chez le vétérinaire, la perte irréversible de poids et de muscles chez l'animal – qui demandent de la créativité, de la compassion et une communication claire de la part du vétérinaire. Les futures données fournies par les recherches actuelles en oncologie féline, sur les facteurs pronostiques, les traitements symptomatiques ou des stratégies cytotoxiques plus efficaces, seront d'une grande aide dans la gestion du chat cancéreux.

Références bibliographiques

1. Cave TA, Norman P, Mellor D. Cytotoxic drug use in treatment of dogs and cats with cancer by UK veterinary practices (2003-2004). *J Small Anim Pract* 2007;48:371-377.
2. Louwerens M, London CA, Pederson NC, et al. Feline lymphoma in the post-feline leukemia virus era. *J Vet Intern Med* 2005;9:329-335.
3. Kiselow MA, Rassnick KM, McDonough SP, et al. Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995-2005). *J Am Vet Med Assoc* 2008;232:405-410.
4. Teske E, van Lankveld AJ, Rutteman GR. Intraperitoneal antineoplastic drug delivery: experience with a cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone protocol in cats with malignant lymphoma. *Vet Comp Oncol* 2012;12:37-46.
5. Voorhorst MJ, van Maarseveen EM, van Lankveld AJ, et al. Bioavailability of cyclophosphamide and vincristine after intraperitoneal administration in cats. *Anticancer Drugs* 2014;25:1211-1214.
6. Mauldin GE. Nutritional management of the cancer patient. In Withrow SJ and Vail DM, eds: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4th ed. St Louis, Saunders Elsevier 2007;307.
7. Middleton DJ, Watson AD, Howe CJ, et al. Suppression of cortisol responses to exogenous adrenocorticotrophic hormone, and the occurrence of side effects attributable to glucocorticoid excess, in cats during therapy with megestrol acetate and prednisolone. *Can J Vet Res* 1987;51:60-65.
8. Ireland LM, Hohenhaus AE, Broussard JD, et al. A comparison of owner management and complications in 67 cats with esophagostomy and percutaneous endoscopic gastrostomy feeding tubes. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003;39:241-246.
9. Levine PB, Smallwood LJ, Buback JL. Esophagostomy tubes as a method of nutritional management in cats: a retrospective study. *J Am Anim Hosp Assoc* 1997;33:405-410.
10. Krick EL, Moore RH, Cohen RB, et al. Prognostic significance of weight changes during treatment of feline lymphoma. *J Feline Med Surg* 2011;13:976-983.
11. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;2:489-495.
12. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS, et al. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1345-1350.
13. Dewys WE, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980;69:491-497.
14. Tisdale MJ. Biology of cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1763-1773.
15. Stephens NA, Skipworth RJ, Fearon KC. Cachexia, survival, and the acute phase response. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008;2:267-274.
16. Krzystek-Korpacka M, Matusiewicz M, Diakowska D, et al. Impact of weight loss on circulating IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha, VEGF-A, VEGF-C and midkine in gastroesophageal cancer patients. *Clin Biochem* 2007;40:1353-1360.
17. Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006;83:735-743.
18. Von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Musc* 2010;1:121-123.
19. Baez JL, Michel KE, Sorenmo K, et al. A prospective investigation of the prevalence and prognostic significance of weight loss and changes in body condition in feline cancer patients. *J Feline Med Surg* 2007;9:411-417.
20. Hadden AG, Cotter SM, Rand W, et al. Efficacy and toxicosis of VELCALP-C treatment of lymphoma in cats. *J Vet Intern Med* 2008;22:153-157.
21. Krick EL, Cohen RC, Gregor TP, Sorenmo KJ. Prospective clinical trial to compare vincristine and vinblastine in a COP-based protocol for lymphoma in cats. *J Vet Intern Med* 2013;27:134-140.
22. Tzannes S, Hammond MF, Murphy S, et al. Owners' perception of their cats' quality of life during COP chemotherapy for lymphoma. *J Feline Med Surg* 2008;10:73-81.
23. Stoewen DL, Coe JB, MacMartin C, et al. Qualitative study of the communication expectations of clients accessing oncology care at a tertiary referral center for dogs with life-limiting cancer. *J Am Vet Med Assoc* 2014;245:785-795.
24. Stoewen DL, Coe JB, MacMartin C, et al. Qualitative study of the information expectations of clients accessing oncology care at a tertiary referral center for dogs with life-limiting cancer. *J Am Vet Med Assoc* 2014;245:773-783.
25. Coe JB, Adams CL, Bonnett BN. A focus group study of veterinarians' and pet-owners' perceptions of veterinarian-client communication in companion animal practice. *J Am Vet Med Assoc* 2008;233:1072-1080.
26. Kanji N, Coe JB, Adams CL, et al. Effect of veterinarian-client-patient interactions on client adherence to dentistry and surgery recommendations in companion-animal practice. *J Am Vet Med Assoc* 2012;240:427-436.

Les tumeurs surrenaliennes chez le chien et le chat



■ **Carolina Arenas**, Dr vétérinaire, PhD, MRCVS

Ecole Vétérinaire de l'Université de Cambridge, Royaume-Uni

Diplômée en 2002, puis interne à l'Université Complutense de Madrid (UCM), elle obtient son PhD en 2011 à l'UCM, avant de s'installer au Royaume-Uni où elle entreprend un externat à l'Ecole Vétérinaire de Cambridge et exerce en clientèle généraliste. Elle retourne à Cambridge en 2013 pour débiter une résidence (financée par Royal Canin) en Médecine Interne des Petits Animaux, qui se termine cette année.



■ **Michael Herrtage**, MA, BVSc, DVSc, DVR, DVD, DSAM, MRCVS, Dipl. ECVIM, Dipl. ECVDI

Ecole Vétérinaire de l'Université de Cambridge, Royaume-Uni

Diplômé de l'Université de Liverpool et actuellement professeur de Médecine des Petits Animaux à l'Université de Cambridge, le Dr Herrtage a été président de plusieurs associations vétérinaires, dont la BVRA (British Veterinary Radiology Association), la BSAVA (British Small Animal Veterinary Association), l'ESVIM (European Society of Veterinary Internal Medicine) et l'EBVS (European Board of Veterinary Specialisation). Particulièrement intéressé par les désordres endocriniens et métaboliques, il a donné des conférences dans de nombreux congrès internationaux et est l'auteur de plus de 200 articles publiés dans des revues à comité de lecture.

POINTS CLÉS

- **L'amélioration de l'expertise clinique, associée à une meilleure accessibilité à des techniques d'imagerie médicale à haute résolution, a permis d'améliorer le diagnostic des tumeurs surrenaliennes au cours de ces dernières années.**
- **La maladie de Cushing est l'expression clinique le plus facilement reconnaissable, secondaire à la présence d'une tumeur surrenalienne, mais d'autres tumeurs, fonctionnelles ou non, peuvent se développer au sein des glandes surrenales.**
- **L'échographie abdominale est la méthode diagnostique la plus utilisée pour évaluer les surrenales, bien qu'elle ne permette pas de préciser le type tumoral.**
- **L'approche diagnostique et thérapeutique doit toujours prendre en compte les signes cliniques, les anomalies biologiques et les caractéristiques de la lésion surrenalienne, car certaines tumeurs sont bénignes et non fonctionnelles.**

■ Introduction

Les tumeurs surrenaliennes sont relativement rares chez les petits animaux, avec une incidence d'environ 0,17 à 0,76 % chez le chien et 0,03 % chez le chat (1). Toutefois, l'amélioration de notre expertise clinique, associée à une meilleure accessibilité des techniques d'imagerie à haute résolution, a entraîné une augmentation de la fréquence de leur diagnostic ces dernières années. Cet article fait le point sur les tumeurs surrenaliennes le plus fréquemment observées, les signes cliniques associés et les examens diagnostiques.

Les tumeurs surrenaliennes sont étonnamment variées. Une étude a répertorié les lésions tumorales surrenaliennes observées chez des chiens et chats après examen nécropsique complet sur une période de 20 ans. Chez le chien, 41 % des tumeurs étaient des tumeurs corticosurrenaliennes, 32 % des tumeurs neuroendocrines de la médullosurrenalienne et 27 % des lésions métastatiques. Chez le chat, environ 30 % étaient des tumeurs corticosurrenaliennes, 10 % des tumeurs médullo-surrenaliennes et 60 % des lésions métastatiques (1,2). Les lymphomes représentaient les lésions secondaires les plus fréquentes, bien que beaucoup d'autres tumeurs, telles que les carcinomes du poumon, de l'estomac et du pancréas, puissent métastaser aux surrenales.

Une tumeur peut être décelée lors de l'exploration d'une pathologie surrénalienne (hypercorticisme, phéochromocytome, hyperaldostéronisme), mais peut aussi être découverte de manière fortuite lors de l'exploration d'une autre affection indépendante des surrénales (1,3,4). Il est important de rappeler que celles-ci peuvent également être le siège de lésions non tumorales (hyperplasie nodulaire, granulomes, hématomes, abcès ou kystes, par exemple) (**Tableau 1**).

Par conséquent, lorsqu'une masse ou un nodule surrénalien est identifié, l'approche diagnostique et thérapeutique doit toujours se baser sur les signes cliniques, les anomalies biologiques et les caractéristiques de la lésion à l'imagerie, car certaines lésions sont bénignes et non fonctionnelles et ne sont alors associées à aucun signe clinique. Chez l'Homme, la majorité des masses surrénaliennes découvertes fortuitement sont bénignes et non sécrétantes, et ne justifient pas de chirurgie en raison du risque important de morbidité et de mortalité. Une approche similaire est recommandée chez les chiens et chats présentant des masses surrénaliennes, car toutes ne nécessitent pas d'intervention thérapeutique.

■ Signes cliniques

Les tumeurs surrénaliennes peuvent être fonctionnelles ou non. Les tumeurs fonctionnelles peuvent sécréter du cortisol, des hormones sexuelles, de l'aldostérone ou des catécholamines. Les signes cliniques sont très variables et dépendent des caractéristiques propres à la tumeur, notamment celle de sécréter une hormone de manière excessive. Le **Tableau 2** résume les signes cliniques et les anomalies biologiques observés chez les animaux souffrant de tumeurs surrénaliennes fonctionnelles.

Figure 1. Lésions focales d'alopécie et calcinose cutanée diffuse intéressant l'arrière du cou et le tronc chez un rottweiler souffrant d'hypercorticisme d'origine surrénalienne.



© Mike Heritage

Tableau 1. Diagnostic différentiel des masses et nodules surrénaliens.

Corticosurrénale	Médullosurrénale
Tumeurs sécrétantes de cortisol Tumeurs sécrétantes d'aldostérone Tumeurs sécrétantes d'hormones sexuelles Hyperplasie nodulaire Tumeurs non fonctionnelles Myélolipome	Phéochromocytome Neuroblastome Ganglioneurome
Lésions métastatiques	Autre type
Lymphome Carcinome pulmonaire Carcinome mammaire Carcinome gastrique Carcinome pancréatique Sarcome histiocytaire Mélanome Carcinome prostatique	Maladie granulomateuse Kyste Hématome Abcès

Les tumeurs corticosurrénaliennes sécrétantes de cortisol provoquent un hypercorticisme d'origine surrénalienne (HCS) et représentent les tumeurs surrénaliennes fonctionnelles les plus fréquentes. Adénomes et carcinomes s'observent avec une fréquence équivalente chez le chien, alors que chez le chat, environ 2/3 des cas sont des adénomes. Ces tumeurs sécrètent du cortisol de façon autonome, indépendamment d'un contrôle hypophysaire via l'ACTH, induisant les signes classiques de la maladie de Cushing, comprenant polyurie et polydipsie (PUPD), polyphagie, léthargie, distension abdominale,

Figure 2. Chat européen de 13 ans atteint d'hypercorticisme. Notez l'alopécie bilatérale et l'aspect négligé du pelage (**a**), ainsi que la distension abdominale (**b**).



© Carolina Arenas

Tableau 2. Signes cliniques et anomalies biologiques chez les animaux souffrant de tumeurs surrénaliennes fonctionnelles.

Hypercorticisme (HC)	Phéochromocytome	Hyperaldostérionisme	Tumeur sécrétrice d'hormones sexuelles
Signes fréquents			
PUPD Polyphagie Distension abdominale Halètement Léthargie Faiblesse Alopécie Troubles cutanés Obésité	Léthargie Faiblesse Perte de poids Anorexie Syncope Halètement/tachypnée PUPD	Faiblesse Polymyopathie Hypertension Signes oculaires d'hypertension PUPD Léthargie	Idem HC
Signes moins fréquents			
Peau fine Calcinose cutanée Myotonie Signes neurologiques Anomalies de la reproduction	Vomissements Diarrhée Toux Epistaxis Crises convulsives Paraparésie Œdème des membres postérieurs	Polyphagie Douleur musculaire	Marquage urinaire Agressivité Comportement de chaleurs
Anomalies hématologiques			
Neutrophilie Lymphopénie Eosinopénie Monocytose Thrombocytose Polycythémie	Anémie Neutrophilie		
Anomalies biochimiques			
Augmentation ALAT/ALKP Hypercholestérolémie Hypertriglycéridémie Hyperglycémie Hypo-urémie	Azotémie Hypercholestérolémie Hypoalbuminémie Augmentation ALAT/ALKP	Hypokaliémie Hypernatrémie Alcalose métabolique Hypophosphatémie Hypomagnésémie Augmentation ALKP (chien) Augmentation CK Azotémie	

halètement et faiblesse musculaire. Une prise de poids excessive est également régulièrement observée. Beaucoup de propriétaires attribuent ces signes au vieillissement de leur animal. Des signes dermatologiques (**Figure 1**) sont également souvent rapportés, avec une alopécie tronculaire bilatérale, la présence de comédons, une pyodermite et une séborrhée. Les chats en particulier ont souvent une peau fragile, sujette aux traumatismes, ainsi qu'une alopécie, une séborrhée et un pelage d'aspect négligé (**Figure 2**), bien que dans les faits, la majorité de ces chats sont présentés pour un diabète sucré non contrôlé (5,6).

Les phéochromocytomes (PHEO) sont des tumeurs neuroendocrines sécrétantes de catécholamines qui se développent à partir de la médullosurrénale. Elles sont rares chez le chien et encore plus rares chez le chat, avec seulement quelques cas décrits dans la littérature. Elles devraient toujours être considérées comme malignes. L'adrénaline et la noradrénaline sont les hormones le plus souvent sécrétées ; la dopamine l'est plus rarement. Les signes cliniques sont souvent non spécifiques et intermittents, de type léthargie, faiblesse ou syncope, perte de poids et anorexie ou PUPD. La plupart de ces signes sont secondaires à l'hypertension et aux arythmies provoquées

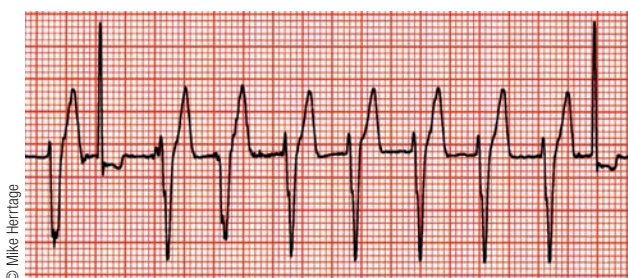
par l'hypersécrétion souvent irrégulière de catécholamines. Il peut n'y avoir aucun signe visible à l'examen clinique. Cependant, les muqueuses peuvent être hyperhémées (conséquence d'un afflux sanguin dû à la sécrétion de catécholamines) ou pâles (conséquence d'une vasoconstriction ou d'hémorragies). Une tachypnée, une tachyrythmie (**Figure 3**) et un arrêt cardiaque peuvent s'observer ; une ascite peut apparaître secondairement à une thrombose de la veine cave caudale ou d'autres vaisseaux. L'examen ophtalmologique peut révéler des hémorragies rétinienne secondaires à l'hypertension. Les signes neurologiques sont souvent non spécifiques mais peuvent indiquer des atteintes focales du système nerveux central secondaires à une hémorragie ou à une métastase. Une paraparésie des membres postérieurs peut se développer secondairement à une atteinte vasculaire ou à une extension locale de la tumeur (3,7).

Les tumeurs sécrétantes d'aldostérone (hyperaldostéronisme primaire ou syndrome de Conn) sont également rares chez les petits animaux, en particulier chez le chien (moins chez le chat). L'hyperaldostéronisme est la manifestation d'une tumeur fonctionnelle uni- ou bilatérale présente dans la zone glomérulée du cortex surrénalien ; des adénomes et des carcinomes ont été décrits. L'excès de minéralocorticoïdes provoque une rétention d'eau et de sodium par les reins, ainsi qu'une excrétion accrue de potassium. L'hypertension artérielle systémique et l'hypokaliémie qui en résultent sont responsables des principaux signes cliniques, avec faiblesse (parfois épisodique), ventroflexion de la nuque (**Figure 4**), PUPD, léthargie, dépression, raideur et douleurs musculaires (8,9).

Figure 4. Polymyopathie hypokaliémique chez un chat souffrant d'hyperaldostéronisme primaire. Notez la ventroflexion cervicale et la plantigradie.



© Mike Heritage

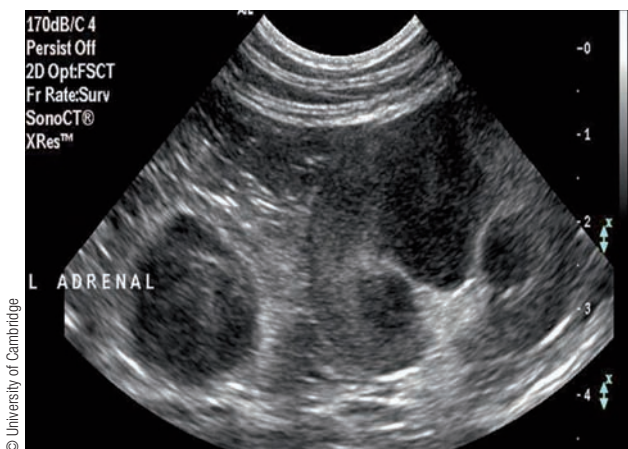


© Mike Heritage

Figure 3. Electrocardiogramme d'un chien souffrant de tachycardie ventriculaire. Les signes cliniques du phéochromocytome chez le chien, tels que léthargie, faiblesse intermittente et syncope, sont généralement liés à l'hypertension et aux arythmies provoquées par la sécrétion de catécholamines.

Les tumeurs corticosurréaliennes sécrétantes d'hormones sexuelles peuvent produire des quantités excessives de plusieurs hormones, comprenant les progestagènes, les œstrogènes et les androgènes. La progestérone a potentiellement des effets glucocorticoïdes directs, et l'hyperprogestéronémie peut également entraîner des signes cliniques d'hypercortisolémie en libérant le cortisol lié aux protéines. Certaines publications rapportent une expression clinique similaire à celle de l'hypercorticisme (HC) chez des chiens atteints de tumeurs sécrétantes d'hormones sexuelles, malgré une cortisolémie freinée (10-12). Quelques études décrivent également chez des chats stérilisés atteints de tumeurs surrénaliennes des signes habituellement observés chez les animaux entiers : un marquage urinaire très odorant, la réapparition de spicules sur le pénis, une agressivité (mâles et femelles), et un comportement intermittent de

Figure 5. Image échographique de la surrénale gauche d'un chat européen de 13 ans souffrant d'hyperaldostéronisme primaire, secondaire à un adénome corticosurrénalien unilatéral.



© University of Cambridge

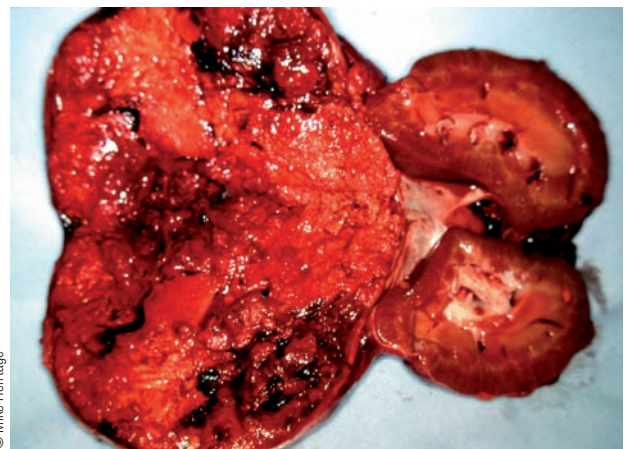
chaleurs (la chatte se met en position, se lèche la vulve, vocalise, se roule sur le sol, frotte sa tête) (13,14).

■ Diagnostic par imagerie

L'échographie est la méthode diagnostique la plus utilisée pour évaluer les surrénales (**Figure 5**). Les glandes normales sont bilobées, aplaties, uniformément hypoéchogènes et situées crânio-médialement aux reins. L'indicateur le plus fiable pour évaluer leur taille est leur épaisseur ; une épaisseur maximale de 7,4 mm est proposée chez le chien. Les intervalles de référence entre une glande normale et une glande hypertrophiée se superposent, conduisant ainsi à un diagnostic erroné d'hypertrophie surrénalienne chez 9 % des chiens sains. Par conséquent, l'interprétation de la taille des surrénales doit toujours prendre en compte les signes cliniques et les anomalies biologiques. Lors de la détection d'une masse surrénalienne, la glande controlatérale doit toujours être évaluée. En cas d'HCS, l'hypersécrétion de cortisol inhibe la sécrétion endogène d'ACTH, entraînant une atrophie du cortex surrénalien controlatéral. Chez un chien présentant une masse surrénalienne avec une glande controlatérale de petite taille, l'HCS est l'hypothèse la plus probable même si dans certains cas d'HCS, la glande controlatérale reste de taille normale. Bien qu'exceptionnelles, l'existence simultanée de tumeurs surrénaliennes bilatérales ou la coexistence d'un HCS et d'un PHEO, ou d'un PHEO et d'un hyperaldostérionisme ont été décrites (5,15,16).

L'échographie ne permet pas de définir la nature histologique des tumeurs surrénaliennes. Cependant, il semble que les carcinomes présentent une taille plus grande, comparativement aux adénomes. Selon certaines études, toute masse de plus de 20 mm est significativement en faveur d'un carcinome. Dans une publication, les tumeurs surrénaliennes malignes découvertes fortuitement mesuraient de 20 à 46 mm de diamètre, alors que toutes les lésions bénignes mesuraient moins de 20 mm. Des tumeurs de petite taille peuvent néanmoins être malignes, et les masses non tumorales de grande taille sont indissociables des masses tumorales à l'échographie (4,15).

L'échographie est également utile pour détecter l'envahissement des structures environnantes, à savoir le plus souvent les vaisseaux sanguins adjacents et les reins (**Figure 6**). Une extension directe dans le canal rachidien a également été décrite dans des cas de phéochromocytome (17). Si l'échographie est un moyen simple et rapide de détecter une effraction vasculaire, il n'est pas toujours possible de faire la différence entre une atteinte vasculaire et une compression ou un caillot sanguin (15).



© Mike Heritage

Figure 6. Autopsie d'un chien atteint d'hypercorticisme montrant un carcinome corticosurrénalien envahissant le rein.

La radiographie peut aider à la détection des masses surrénaliennes, en particulier lorsqu'elles sont calcifiées. L'observation d'une minéralisation unilatérale dans la région d'une glande surrénale oriente vers une hypothèse tumorale, même si ce critère ne permet pas de faire la distinction entre un processus bénin ou malin. Une radiographie thoracique est fortement indiquée dès lors qu'une masse surrénalienne est détectée, car des métastases pulmonaires s'observent dans environ 10 % des cas d'HC et de phéochromocytome, et également dans certains cas de masses surrénaliennes non fonctionnelles (4,5).

Les techniques d'imagerie en 3D, comme le scanner (ou TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM), peuvent être précieuses dans la détermination précise de la taille de la masse, sa localisation et son extension locale (sensibilité de 92 % et spécificité de 100 % selon quelques études), ainsi que dans la visualisation de métastases dans différents sites : nœuds lymphatiques, viscères, os, cœur et canal rachidien (4). Des techniques plus spécifiques, comme la scintigraphie, sont utilisées en médecine humaine pour aider à identifier les tumeurs neuroendocrines, mais elles n'en sont qu'à leurs prémices dans le domaine vétérinaire (18).

■ Cytologie

L'examen cytologique permet de faire la distinction entre les tumeurs corticales et les tumeurs médullaires, avec une sensibilité élevée (90-100 %). En revanche, ce n'est pas une méthode fiable pour distinguer les tumeurs bénignes des tumeurs malignes. La cytoponction est également utile pour identifier des lésions métastatiques au sein des surrénales. En médecine humaine, la cytologie n'est pas recommandée lors de suspicion de PHEO, car la ponction peut entraîner des effets secondaires potentiellement

sévères tels que douleur, hémorragie incontrôlable, une forte hypertension suite à la libération brutale de catécholamines, voire la mort dans les cas extrêmes (19).

■ Examens diagnostiques spécifiques Hypercorticisme d'origine surrénalienne

Le test de freination à la dexaméthasone faible dose (TFDf) est le test le plus sensible pour le diagnostic de l'HC lorsqu'une masse surrénalienne a été détectée et permet d'identifier quasiment tous les chiens souffrant de tumeurs surrénaliennes sécrétantes de cortisol. Cependant, la spécificité de ce test peut être faible, en particulier dans les populations de chiens malades. La dexaméthasone [0,01 mg/kg IV chez le chien – 0.1mg/kg IV chez le chat, soit une dose 10 fois supérieure (6)] est administrée après mesure de la cortisolémie basale sur une première prise de sang ; une deuxième prise de sang est réalisée 8 heures plus tard. Si la cortisolémie ne diminue pas de manière significative et qu'il existe des signes cliniques compatibles, l'hypothèse d'un HC est probable. Une prise de sang à un temps intermédiaire (3 ou 4 heures, par exemple) n'est utile qu'en cas de suspicion d'hypercorticisme hypophysaire (HCH). Une cortisolémie basse ou quasi normale à ce stade, ou une cortisolémie très diminuée (de plus de 50 % par rapport à la valeur basale) suivie d'une augmentation de la cortisolémie 8 heures après l'administration de dexaméthasone permettra d'établir un diagnostic d'HCH. Un échec de freination de la cortisolémie à un temps intermédiaire s'observe néanmoins dans la quasi-totalité des cas d'HCS, ainsi que dans environ 65 % des cas d'HCH (3,5).

Le test de stimulation à l'ACTH est une autre méthode basée sur la capacité des patients souffrant d'HC à sécréter des quantités excessives de cortisol. Ce test requiert une injection d'ACTH synthétique (5 µg/kg IV ou IM, voie IV recommandée chez le chat) et deux prises de sang, une avant l'injection d'ACTH et une autre une heure après, afin de mesurer la cortisolémie. Les animaux atteints d'HCS ont généralement une réponse exagérée, mais la sensibilité de ce test n'est que de 60 % ; un résultat négatif ne permet donc pas d'exclure cette hypothèse (5).

Un TFDf couplé à un test de stimulation à l'ACTH peut être envisagé, notamment chez les chats, mais n'offre aucun avantage par rapport aux deux tests réalisés séparément et peut être plus difficile à interpréter. Le protocole est semblable, avec une première prise de sang pour déterminer la cortisolémie basale puis une seconde 4 h après injection de dexaméthasone à la dose de 0,1 mg/kg IV. Immédiatement après, l'ACTH synthétique est administrée (5 µg/kg ou 125 µg *in toto* IV) et une troisième prise de sang est

réalisée une heure plus tard (soit 5 heures après le début du test). La majorité des chats souffrant d'HC ne montrent pas de freination de la cortisolémie après l'administration de la dexaméthasone, et environ 50 % répondent de manière nettement exagérée à l'administration d'ACTH (6).

La concentration basale d'ACTH endogène n'a aucune valeur pour le diagnostic de l'HC, et ce pour deux raisons : l'ACTH est sécrétée de manière intermittente chez l'animal sain et il existe un chevauchement entre les valeurs d'ACTH normales et celles des chiens souffrant d'HC. Cependant, les animaux atteints d'HCS ont généralement des concentrations d'ACTH endogène indétectables. La principale limite de cet examen réside dans la manipulation délicate des échantillons et dans l'obligation du vétérinaire de respecter rigoureusement les instructions données par le laboratoire (5,6).

Phéochromocytome

Le diagnostic de certitude du PHEO repose sur l'histopathologie. Toutefois, en médecine humaine, l'examen standard pour le diagnostic du PHEO est la mise en évidence de concentrations augmentées de catécholamines [A, NA et leurs catabolites métadrénaline (MA) et normétadrénaline (NMA)] dans des urines recueillies sur 24 heures, ou dans le plasma. Les concentrations urinaires de catécholamines et les rapports métabolites/créatinine urinaires ont été évalués chez des chiens atteints de PHEO sur un échantillon unique d'urine du matin. Les chiens malades ont montré une augmentation significative des rapports A, NA et NMA/créatinine par rapport aux chiens sains et le chevauchement minimum concernait le rapport NMA/créatinine. En comparant les groupes PHEO et HC, seul le rapport NMA/créatinine était significativement supérieur chez les chiens atteints de PHEO. Si la valeur seuil est fixée à 4 fois le rapport NMA/créatinine le plus élevé parmi les chiens sains (avec un intervalle décrit de 14,0-91,0), la spécificité est proche de 100 %. Mais la sensibilité est alors faible, certains cas de PHEO ne seront donc pas détectés avec cette valeur seuil. Les résultats sont moins fiables si on compare les taux sériques de catécholamines ou le rapport MA/créatinine, en raison d'un chevauchement des valeurs entre les animaux sains et les animaux malades, et par ailleurs, la manipulation de l'échantillon est, là encore, déterminante (20).

Une étude récente a évalué les concentrations plasmatiques de MA et NMA libres chez les chiens souffrant de PHEO et a démontré que les concentrations de NMA libre étaient significativement plus élevées chez les chiens touchés comparativement aux chiens sains, aux chiens

atteints d'HC, et aux chiens souffrant de maladie non surrénalienne. Elle a également montré que les chiens atteints de PHEO avaient des concentrations élevées de MA libre par rapport aux chiens sains et à ceux souffrant d'HC, mais non différentes de celles des chiens souffrant de maladie non surrénalienne (21).

Hyperaldostéronisme primaire

Le dosage de la concentration plasmatique d'aldostérone (CPA) est le test diagnostique de première intention de l'hyperaldostéronisme primaire. Celui-ci est facilement accessible à tout vétérinaire, même si ce dernier doit se conformer aux normes de référence fournies par le laboratoire. Les animaux concernés ont une CPA particulièrement élevée, mais cette valeur doit être interprétée en fonction de la kaliémie. En effet, l'hypokaliémie favorise la baisse de la CPA, par conséquent, une CPA modérément élevée sera jugée significative, en présence d'une hypokaliémie. Une CPA élevée chez un chat présentant une hypertension, une hypokaliémie et une masse surrénalienne est diagnostique d'un hyperaldostéronisme primaire. Rappelons toutefois qu'une CPA élevée n'est pas pathognomonique d'un hyperaldostéronisme primaire, et que tout facteur stimulant le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), comme une insuffisance rénale chronique ou une insuffisance cardiaque congestive, peut également faire augmenter la CPA, et donc induire un hyperaldostéronisme secondaire (8,9).

Le rapport entre la CPA et l'activité rénine plasmatique (ARP), appelé rapport aldostérone/rénine (RAR), est un meilleur test diagnostique que la CPA seule pour les raisons expliquées ci-après. Lors d'hyperaldostéronisme primaire, la CPA est particulièrement élevée et l'ARP est trop faible pour être détectée. La coexistence d'une CPA à la limite supérieure ou augmentée et d'une ARP faible indique une synthèse persistante d'aldostérone en présence d'une stimulation faible ou nulle par le SRAA. Peu de laboratoires vétérinaires dosent l'ARP, mais le dosage réalisé par les laboratoires humains convient pour les chats. Chez l'Homme, il est recommandé d'arrêter tout traitement antihypertenseur au moins deux semaines avant les tests diagnostiques d'hyperaldostéronisme, mais cela peut être risqué chez les chats hypertendus (8,9,22).

Bien que le RAR soit actuellement le test de référence pour le diagnostic de l'hyperaldostéronisme primaire chez le chat, il présente malgré tout quelques contraintes et limites. Un volume conséquent de plasma (jusqu'à 4 mL) est nécessaire et doit être séparé immédiatement avant la congélation nécessaire pour la conservation et le

transport. Des faux-négatifs sont possibles car le taux d'aldostérone fluctue pendant la journée. De même, il existe un risque de faux-positifs, car la rénine n'est pas le seul régulateur de la sécrétion d'aldostérone (8,9,22).

Un test à la fludrocortisone peut également être utile pour le diagnostic de l'hyperaldostéronisme primaire. Il se réalise de la manière suivante : un premier échantillon d'urine du matin est recueilli par le propriétaire pour déterminer le rapport aldostérone/créatinine urinaire (RACU) basal. De l'acétate de fludrocortisone est ensuite administré (0,05 mg/kg toutes les 12 h PO) pendant 4 jours et un second échantillon d'urine est recueilli le matin suivant la dernière administration. Un RACU $< 7,5 \times 10^{-9}$ exclut un hyperaldostéronisme primaire, alors qu'une valeur $> 46,5 \times 10^{-9}$ le confirme. Chez les chats souffrant d'hyperaldostéronisme primaire, l'administration de fludrocortisone entraîne une baisse $< 50\%$ du RACU (22).

Tumeurs sécrétantes d'hormones sexuelles

Des concentrations élevées d'hormones sexuelles [androstènedione, œstradiol, progestérone et 17-hydroxyprogestérone (17OHP)] ont été décrites chez des chiens souffrant de tumeurs surrénaliennes. Une surproduction peut être identifiée par un test de stimulation à l'ACTH, en mesurant les taux d'hormones sexuelles avant et après l'administration d'ACTH. Toutefois, ces hormones peuvent également être augmentées (avant et/ou après ACTH) chez les chiens atteints d'HC d'origine hypophysaire et cette hypothèse doit donc toujours être exclue avant d'explorer un excès d'hormones sexuelles (11,12).

Une étude s'est intéressée à deux chiens atteints de tumeurs surrénaliennes présentant des signes cliniques d'HC, malgré des cortisolémies très basses au test de stimulation à l'ACTH et un résultat de test de freination à la dexaméthasone faible non compatible avec un HC. Une tumeur sécrétait de la progestérone, de la 17OHP, de la testostérone et de la déhydroépiandrostérone, alors que l'autre sécrétait de la progestérone, de la 17OHP, de l'androstènedione et de l'œstradiol. Dans une autre étude ayant inclus 6 chiens souffrant de tumeurs non sécrétantes de cortisol, 4 sécrétaient de la 17OHP, 4 de l'androstènedione et 1 de la progestérone (10,12).

Tumeurs surrénaliennes non sécrétantes

Chez l'Homme, comme nous l'avons déjà indiqué, la majorité des masses surrénaliennes découvertes de manière fortuite est bénigne et non sécrétante, habituellement caractérisée ainsi grâce à un examen d'imagerie et à des tests endocriniens adaptés.

Une surrénalectomie n'est alors indiquée que si la masse se révèle fonctionnelle, ou si son diamètre est supérieur à 4-6 cm, ou bien s'il existe un envahissement vasculaire. Si le patient ne répond pas à ces critères, la résection de la masse n'est pas indiquée, en raison du faible risque de développement cancéreux et des risques accrus de morbidité et de mortalité liés à la chirurgie. Un suivi par imagerie médicale est répété tous les 3 à 6 mois pendant 2 à 5 ans.

Chez les animaux, le diagnostic d'HCS est généralement aisé grâce aux tests précédemment décrits, mais les diagnostics de PHEO et d'hyperaldostéronisme sont parfois plus difficiles car les tests endocriniens nécessaires ne sont pas toujours facilement accessibles. Une étude s'est intéressée aux signes cliniques et au pronostic associés aux masses surrénaliennes non sécrétantes de cortisol (situation courante en clientèle généraliste), et a montré que ces masses s'observaient principalement chez des chiens âgés et que la détection de métastases pulmonaires à la radiographie au moment du diagnostic restait très rare (5 % des cas).

Ces masses surrénaliennes étaient détectées lors de l'exploration ou du suivi d'autres maladies non liées aux surrénales dans 50 % des cas, lors de l'exploration d'une PUPD

(35 %), d'une élévation des enzymes hépatiques (10 %) ou d'une léthargie (5 %). La plupart (80 %) sont restées stables pendant l'année de l'étude, avec une survie médiane sans traitement chirurgical de 18 mois. Les facteurs de mauvais pronostic en termes de survie étaient le poids corporel, la présence de métastases radiovisibles au moment du diagnostic et la taille de la tumeur. Les auteurs suggèrent également d'envisager la surrénalectomie de toute masse excédant 20 mm car cette taille est significativement corrélée avec des carcinomes (3,4).

■ Conclusions

La fréquence des diagnostics de tumeurs surrénaliennes a augmenté ces dernières années. Les signes cliniques sont très variables, car ils dépendent des caractéristiques de la tumeur et, le cas échéant, du type d'hormones qu'elle sécrète. L'anamnèse et l'examen clinique sont essentiels pour déterminer quels tests diagnostiques sont le plus adaptés à chaque cas. Le vétérinaire doit garder à l'esprit qu'aucun test endocrinien n'est sensible ou spécifique à 100 %. L'imagerie diagnostique doit inclure une échographie abdominale – pour déterminer les caractéristiques de la tumeur et l'envahissement potentiel des tissus environnants – et une radiographie thoracique pour rechercher d'éventuelles métastases.

Références bibliographiques

1. Bailey CS, Page RL. Tumors of the endocrine system. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4th ed. Edinburgh, Elsevier Saunders 2007;583-609.
2. Labelle P, Kyles AE, Farver T, et al. Indicators of malignancy of canine adrenocortical tumors: histopathology and proliferation index. *Vet Pathol* 2004;41:490-497.
3. Melian C. Investigation of adrenal mass. In: Mooney C and Peterson M, eds. *Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 4th ed. Gloucester, BSAVA 2012;272-278.
4. Arenas C, Pérez-Alenza D, Melián C. Clinical features, outcome and prognostic factors in dogs diagnosed with non-cortisol-secreting adrenal tumours without adrenalectomy: 20 cases (1994-2009). *Vet Rec* 2013;173(20):501.
5. Herrtage ME. Canine hyperadrenocorticism. In: Mooney C and Peterson M, eds. *Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 4th ed. Gloucester, BSAVA. 2012;167-190.
6. Feldman EC. Feline hyperadrenocorticism. In Feldman EC, Nelson R et al, eds. *Canine and Feline Endocrinology*. 4th ed. St Louis MI, Elsevier 2014;452-485.
7. Barthez PY, Marks SL, Woo J, et al. Pheochromocytoma in dogs: 61 cases (1984-1995). *J Vet Intern Med* 1997;11(5):272-278.
8. Refsal K, Harvey A. Feline primary hyperaldosteronism. In: Bonagura J and Tvedt D. *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*. St Louis MI, Saunders 2013;238-242.
9. Schulman RL. Feline primary hyperaldosteronism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010;40(2):353-359.
10. Syme HM, Scott-Moncrieff JC, Treadwell NG, et al. Hyperadrenocorticism associated with excessive sex hormone production by an adrenocortical tumor in two dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2001;219(12):1725-1728.
11. Behrend E, Kennis R. Atypical Cushing's Syndrome in dogs: arguments for and against. *Vet Clin Small Anim* 2010;40:285-296.
12. Hill K, Scott-Moncrieff JC, Koshko MA, et al. Secretion of sex hormones in dogs with adrenal dysfunction. *J Am Vet Med Assoc* 2005;(226);4:556-561.
13. Millard R, Pickens EH and Wells KL. Excessive production of sex hormones in a cat with an adrenocortical tumor. *J Am Vet Med Assoc* 2009;(234);4:505-508.
14. Meier E, Scott-Moncrieff C, Peter AT, et al. Cyclic estrous-like behavior in a spayed cat associated with excessive sex hormone production by an adrenocortical carcinoma. *J Feline Med Surg* 2011;13:473-478.
15. Nyland TG, Neelis DA and Mattoon J. Adrenal glands. In: Mattoon JS and Nyland TG. *Small Animal Diagnostic Ultrasound*. 3rd ed. St Louis MI, Saunders 2015;541-557.
16. von Dehn BJ, Nelson RW, Feldman EC, et al. Pheochromocytoma and hyperadrenocorticism in dogs: six cases (1982-1992). *J Am Vet Med Assoc* 1995;207(3):322-324.
17. Platt SR, Sheppard BJ, Graham J, et al. Pheochromocytoma in the vertebral canal of two dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1998;34:365-371.
18. Berry CR, DeGrado TR, Nutter F, et al. Imaging of pheochromocytoma in 2 dogs using p-[18F] fluorobenzylguanidine. *Vet Radiol Ultrasound* 2002;43(2):183-186.
19. Bertazzolo W, Didier M, Gelain ME, et al. Accuracy of cytology in distinguishing adrenocortical tumors from pheochromocytoma in companion animals. *Vet Clin Pathol* 2014;43(3):453-459.
20. Quante S, Boretti FS, Kook PH, et al. Urinary catecholamine and metanephrine to creatinine ratios in dogs with hyperadrenocorticism or pheochromocytoma, and in healthy dogs. *J Vet Intern Med* 2010;24(5):1093-1097.
21. Gostelow R, Bridger N, Syme HM. Plasma-free metanephrine and free normetanephrine measurement for the diagnosis of pheochromocytoma in dogs. *J Vet Intern Med* 2013;27(1):83-90.
22. Djajadiningrat-Laanen S, Galac S, Boevé MH, et al. Evaluation of the oral fludrocortisone suppression test for diagnosing primary hyperaldosteronism in cats. *J Vet Intern Med* 2013;27:1493-1499.

Epidémiologie des mastocytomes canins



■ **Emi Saito**, Dr Vétérinaire, MSPH, MBA, Dipl. ACVPM (Epidemiology)

Diplômée de la Faculté Vétérinaire de l'Université de Pennsylvanie en 1997, le Dr Saito a rejoint en 2013 l'équipe Connaissance et Recherche Appliquée de Banfield (BARK), après avoir travaillé plusieurs années pour le gouvernement américain en tant qu'épidémiologiste.



■ **Silke Kleinhenz**, BA

Diplômée en Marketing et Publicité, Silke Kleinhenz a travaillé à la rédaction de rapports pour le service d'anesthésie de l'Université des Sciences de Santé de l'Oregon avant de rejoindre Banfield en 2013, où elle travaille aujourd'hui en tant qu'analyste principale de l'équipe Connaissance et Recherche Appliquée.

■ Introduction

Les mastocytomes sont les tumeurs cutanées les plus fréquentes chez le chien (1), avec une prédisposition chez certaines races, dont les Boxers, les Boston Terriers, les Labradors et Golden Retrievers, et les Bouledogues (1-2). Plusieurs études ont également mentionné une association entre le risque de mastocytome et la stérilisation, en particulier selon l'âge au moment de l'intervention (2-6). Cette étude s'intéresse à certains paramètres de cas de mastocytomes canins, dont la race, l'âge, le sexe et le statut sexuel (stérilisé ou non) des animaux atteints.

■ Matériel et méthode

Les dossiers médicaux de tous les chiens vus en consultation dans les cliniques Banfield entre juin 1996 et décembre 2015 ont été examinés pour identifier les cas de mastocytomes ayant été diagnostiqués par cytologie (cytoponction à l'aiguille fine) et/ou histologie et/ou par un spécialiste extérieur. Les données relatives au signalement (âge au diagnostic, sexe, statut sexuel et âge au moment de la stérilisation) ont été relevées afin de les analyser de manière statistique. L'âge de l'animal au moment de la stérilisation était connu uniquement pour les animaux opérés dans une clinique Banfield. La prévalence globale et les races les plus touchées ont été déterminées pour 2015, sachant que seules les races les plus courantes ont été incluses.

■ Résultats

Sur la période d'étude, plus de 12,5 millions de chiens ont été vus en consultation dans les cliniques Banfield, parmi lesquels environ 60 % des individus étaient stérilisés et 40 % entiers – seuls quelques animaux avaient un statut sexuel inconnu. Un mastocytome a été diagnostiqué chez 19 470 animaux au cours de cette période, avec une prévalence plus faible chez les chiens entiers (**Tableau 1**). Seule une

légère différence en termes d'âge au moment du diagnostic a été observée entre les mâles castrés et non castrés, tandis que cette différence était plus marquée chez les femelles ; les chiennes stérilisées étaient âgées d'un an de plus au moment du diagnostic.

L'âge de la castration était disponible pour environ 27 % des animaux stérilisés examinés pendant la période d'étude, avec un âge médian de 0,5 an pour les deux sexes. L'âge au moment de la stérilisation était connu dans moins de 25 % des cas pour les chiens castrés atteints d'un mastocytome, avec un âge médian au moment de la chirurgie de 0,5 an pour les femelles et 0,6 an pour les mâles.

En 2015, 2 556 cas de mastocytome ont été vus dans les cliniques Banfield, avec une prévalence globale de 13,5 cas pour 10 000 chiens, les femelles stérilisées étant les plus touchées, suivies des mâles castrés (**Tableau 2**). Parmi les races les plus concernées (**Tableau 3**), le Boxer et le Carlin arrivent en tête (respectivement 81,6 pour 10 000 et 47,6 pour 10 000).

■ Discussion

Bien que le mastocytome soit la tumeur cutanée la plus fréquente chez le chien, sa prévalence au sein de la population est relativement faible (3-6). Une étude récente réalisée au Royaume-Uni sur cette affection a montré qu'environ 27 chiens sur 10 000 étaient touchés (2), soit environ le double de la prévalence estimée dans cette étude. Les races à risque identifiées ici restent les mêmes que celles des autres études (1-4).

Ces résultats corroborent l'idée que la stérilisation est associée à une augmentation du risque de développement de mastocytome. En outre, ils suggèrent que le mastocytome

Tableau 1. Statistiques descriptives des mastocytomes canins.

Sexe	Nombre total de chiens	Nombre de cas de mastocytome	Prévalence (pour 10 000)	Age médian au moment du diagnostic
Femelle non stérilisée	2 222 301	803	3,6	7,1
Mâle non castré	2 774 144	1 273	4,6	7,3
Femelle stérilisée	3 816 231	9 778	25,6	8,1
Mâle castré	3 711 838	7 616	20,5	7,5
Statut sexuel inconnu	15 254	0	0	0
Total	12 539 768	19 470	15,5	7,8

Tableau 2. Prévalence des mastocytomes canins, par sexe et statut sexuel en 2015.

Sexe	Nombre total de chiens	Nombre de cas de mastocytome	Prévalence (pour 10 000)
Femelle non stérilisée	329 016	139	4,2
Mâle non castré	240 932	100	4,2
Femelle stérilisée	938 562	1 346	14,3
Mâle castré	950 926	971	10,2
Inconnu	393	0	0,0
Total	1 889 881	2 556	13,5

Tableau 3. Races les plus touchées par les mastocytomes en 2015.

Race	Nombre total de chiens	% de tous les chiens	Nombre (%) de cas de mastocytome	Prévalence (pour 10 000)	Limite inférieure de l'IC à 95 % (pour 10 000)	Limite supérieure de l'IC à 95 % (pour 10 000)
Boxer	44 864	2,4	366 (14,3)	81,6	73,3	89,9
Carlin	29 818	1,6	142 (5,6)	47,6	39,8	55,4
Bouledogue Français	10 360	0,5	36 (1,4)	34,7	23,4	46,1
Boston Terrier	20 975	0,6	66 (1,4)	31,5	23,9	39,0
Bouledogue Américain	11 239	1,1	35 (2,6)	31,1	20,8	41,4
Pitbull Terrier	98 079	5,2	204 (8,0)	20,8	17,9	23,7
Labrador	115 005	6,1	226 (8,8)	19,7	17,1	22,2
Pinscher Nain	17 460	0,9	26 (1,0)	14,9	9,2	20,6
Golden Retriever	42 588	2,3	60 (2,3)	14,1	10,5	17,7
Jack Russell Terrier	24 123	1,3	30 (1,2)	12,4	8,0	16,9

est diagnostiqué plus tardivement si l'animal a été stérilisé. De nouvelles études utilisant des modèles multivariés incluant des facteurs tels que l'âge, le sexe, le statut sexuel, ainsi que l'âge au moment de la stérilisation sont nécessaires afin de préciser le poids de ces facteurs de

risque dans le développement de mastocytome. Des preuves émanant de recherches démographiques pourraient nous permettre de mieux comprendre les risques de cette tumeur cutanée canine importante et d'améliorer notre discours avec les propriétaires.

Références bibliographiques

1. London CA, Seguin B. Mast cell tumors in the dog. *Vet Clin North Am Small Anim* 2003;33:473-489.
2. Shoop SJW, Marlow S, Church DB, et al. Prevalence and risk factors for mast cell tumours in dogs in England. *Canine Genetics Epidemiology* 2015;2:1.
3. Hart BL, Hart LA, Thigpen AP, et al. Long-term health effects of neutering dogs: comparison of Labrador Retrievers with Golden Retrievers. *PLoS ONE* 2014;9:e102241.
4. Torres de la Riva G, Hart BL, Farver TB, et al. Neutering dogs: effects on joint disorders and cancers in Golden Retrievers. *PLoS ONE* 2013;8:e55937.
5. White CR, Hohenhaus AE, Kelsey J, et al. Cutaneous MCTs: associations with spay/neuter status, breed, body size, and phylogenetic cluster. *J Am Anim Hosp Assoc* 2011;47:210-216.
6. Zink MC, Farhoudy P, Elser SE, et al. Evaluation of the risk and age of onset of cancer and behavior disorders in gonadectomized Vizslas. *J Am Vet Med Assoc* 2014;244:309-319.

TUMEURS CUTANÉES

Les secrets d'une chirurgie réussie



■ Martin Kessler, Dr vétérinaire, Dipl. ECVIM

Hôpital pour Petits Animaux de Hofheim, Hofheim am Taunus, Allemagne

Diplômé de l'Université Ludwig-Maximilians (LMU) de Munich (Allemagne), puis interne en Médecine des Petits Animaux à l'Université de l'Etat de l'Ohio (Etats-Unis), le Dr Kessler retourne à la LMU en 1993 pour des recherches de 3^e cycle. Depuis 1997, il est associé dans une clinique pour petits animaux en Allemagne et y dirige le service d'Oncologie. Diplômé de l'ECVIM en Oncologie en 2008, il est un spécialiste allemand reconnu en médecine et chirurgie des petits animaux.

■ Introduction

La chirurgie est la plus ancienne technique de traitement des cancers et reste une stratégie essentielle pour le traitement des tumeurs localisées. Quand elle est clairement indiquée, minutieusement planifiée et correctement réalisée, la chirurgie est la modalité thérapeutique qui offre au patient les meilleures chances de guérison (1). Cependant, avant de décider que la chirurgie constitue le traitement le plus approprié, un bilan complet doit être réalisé pour déterminer la nature histologique et évaluer l'extension de la tumeur (2,3). Un prélèvement tissulaire (obtenu par la

méthode la moins invasive possible) est donc indispensable et dans la majorité des cas, une cytoponction ou une biopsie suffisent pour établir le diagnostic. Une biopsie excisionnelle (exérèse complète de la tumeur sans connaissance préalable du type histologique) n'est indiquée que dans les rares cas où l'étendue de la chirurgie (largeur et profondeur de l'exérèse) ne dépend pas du type tumoral. Une fois le diagnostic de cancer établi, un bilan d'extension approfondi doit être réalisé. Ce dernier est orienté par le comportement biologique de la tumeur, connu grâce aux analyses précédentes (cytologie – histologie), et comprend l'évaluation de l'extension locale, la recherche d'une dissémination métastatique dans les nœuds lymphatiques, les poumons ou autres organes et la recherche d'un syndrome paranéoplasique (**Figure 1**) (4). Ce n'est que lorsqu'un diagnostic tumoral et un bilan d'extension complet ont été établis qu'il est possible de planifier un traitement chirurgical et de le discuter avec les propriétaires.

Dans certains cas, la détermination du type tumoral n'est possible qu'après biopsie excisionnelle, les tumeurs mammaires canines étant l'exception classique à la règle qui impose une biopsie préchirurgicale. Pour ces tumeurs, une biopsie préopératoire minimale n'est pas suffisamment sensible et spécifique pour déterminer la malignité et le grade de la tumeur. Une biopsie excisionnelle doit donc être réalisée et la totalité de la tumeur est envoyée pour analyse histologique.

Il est primordial de souligner que la non-connaissance du type et du grade de la tumeur peut conduire à une chirurgie non optimale, avec le risque consécutif qu'un cancer potentiellement guérissable devienne incurable, voire fatal. La majorité des erreurs commises en matière de chirurgie des tumeurs le sont avant même que le chirurgien ne prenne un bistouri !

POINTS CLÉS

- Une fois le diagnostic de cancer cutané établi, il est nécessaire de réaliser un bilan complet afin d'évaluer l'extension de la maladie.
- La chirurgie peut être à visée curative, cytoréductrice ou palliative, et son objectif doit clairement être défini et discuté avec le propriétaire avant l'opération.
- Le type tumoral est déterminant pour la planification de l'étendue de l'exérèse chirurgicale. L'intensité de l'intervention est également appréciée grâce aux techniques modernes d'imagerie diagnostique.
- Différentes options existent pour la reconstruction chirurgicale et les sutures destinées à combler la perte de substance chirurgicale créée par l'exérèse. Des techniques sophistiquées sont nécessaires si l'exérèse est large ou dans certaines localisations anatomiques.



© Martin Kessler

Figure 1. Mastocytome de grade 2 ulcéré sur le pavillon auriculaire d'un Doberman. Le bilan d'extension a mis en évidence une métastase volumineuse au niveau du nœud lymphatique préscapulaire ipsilatéral (flèche), qui devrait modifier l'approche chirurgicale et le pronostic.

■ Planification de l'opération

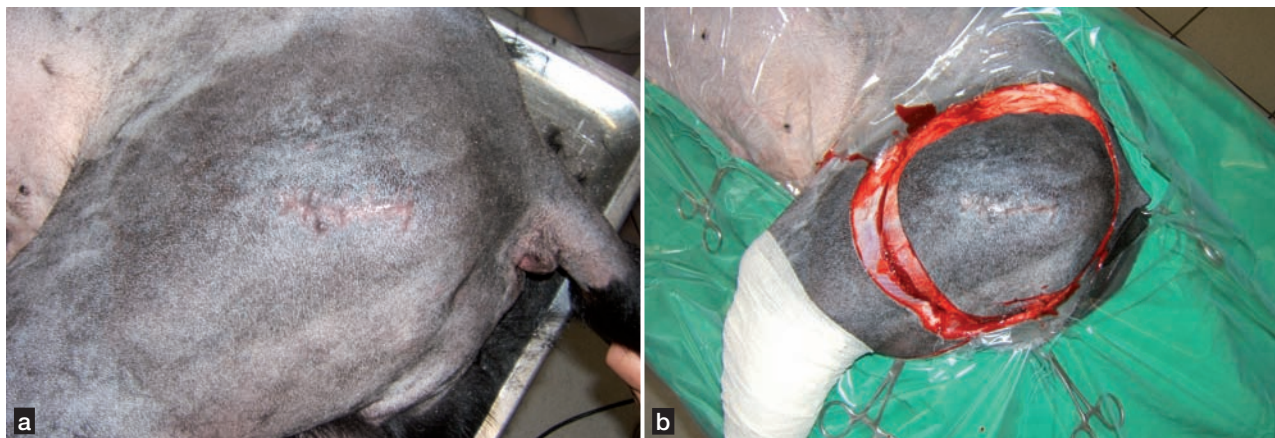
Pour les tumeurs solides résecables non métastasées, la chirurgie est généralement le seul traitement nécessaire et est souvent curative. Si la tumeur n'est pas résecable de manière oncologique, si elle est déjà métastasée au moment du diagnostic initial, ou si elle présente un fort potentiel de métastases tardives, la chirurgie sera souvent associée à des traitements adjuvants tels que la radiothérapie ou la chimiothérapie (1). Dans ce type de situations, la chirurgie n'est qu'un des éléments d'une approche multimodale et le plan de traitement global incluant toutes les thérapies adjuvantes devra être discuté avec le propriétaire avant de se lancer dans la chirurgie. Dans certains cas, une intervention chirurgicale n'est pas indiquée ou (en raison du stade avancé de la maladie) n'est plus une option, et une tentative d'aider

le patient chirurgicalement risque de ne rien apporter d'autre qu'une altération de sa qualité de vie. N'oublions pas qu'une chirurgie agressive est difficile à justifier si les risques de récurrence locale de la tumeur sont les mêmes qu'avec des techniques d'exérèse plus conservatrices, ou si l'animal risque de décéder d'une maladie métastatique. En médecine humaine, il existe un vaste débat sur l'équilibre à trouver entre l'agressivité chirurgicale nécessaire pour obtenir un contrôle local efficace de la tumeur, la morbidité engendrée pour le patient et le risque de décès par métastases. Dans les cas de cancers avancés, tout traitement envisagé doit être évalué en fonction du bénéfice espéré pour le patient.

La planification préopératoire consiste à déterminer l'objectif du traitement, à décider de l'importance de l'exérèse (en surface et en profondeur) et à envisager la reconstruction de la perte de substance post-exérèse (2,3). Il existe trois objectifs possibles pour la chirurgie, à savoir la guérison, la cytoréduction ou le palliatif. Celui-ci doit être déterminé avant l'opération et discuté avec le propriétaire afin d'éviter de donner de faux espoirs.

I) L'exérèse à visée curative (résection chirurgicale complète) n'est généralement possible que pour les tumeurs circonscrites et à bilan d'extension négatif et généralement, c'est la première intervention qui a le plus de chances de réussite. La réalisation, bien que compréhensible, d'une approche chirurgicale conservatrice, de courte durée et avec un risque faible de complications conduit souvent à un résultat opposé à celui escompté. Les conséquences néfastes pour le patient sont dans tous les cas augmentées lorsque la récurrence tumorale nécessite une deuxième intervention chirurgicale plus large (**Figure 2**). L'exérèse à visée curative n'est alors souvent plus possible lors de cette deuxième tentative.

Figure 2. (a) Récidive locale suite à l'exérèse incomplète d'un sarcome des tissus mous chez un chien. Dans cette localisation, une première chirurgie correctement réalisée aurait dû être curative. **(b)** Pour que la seconde exérèse soit curative, des marges extrêmement larges ont été appliquées tout autour de l'ancienne cicatrice.



© Martin Kessler

II) La cytoréduction est l'exérèse volontairement incomplète d'une tumeur ; des fragments tumoraux macro ou microscopiques sont laissés en place. Elle n'est toutefois intéressante dans l'allongement de survie du patient que lorsqu'elle est accompagnée d'un traitement adjuvant efficace (**Figure 3**). Pour les tumeurs invasives (sarcomes, mastocytomes, par exemple), l'extension microscopique de la tumeur est souvent sous-estimée, de sorte que même lorsqu'une chirurgie est réalisée dans un but curatif, seule une cytoréduction est réellement effectuée en raison des résidus tumoraux microscopiques.

III) L'objectif de la chirurgie palliative est d'abord d'améliorer la qualité de vie de l'animal (réduction de la douleur et amélioration fonctionnelle), et dans un second temps de prolonger sa survie (en retardant la nécessité d'une euthanasie, par exemple) (**Figure 4**) (5).

Pour planifier l'intervention chirurgicale, c'est le type histologique tumoral, ou plutôt son potentiel d'infiltration, qui définira l'intensité de l'exérèse. Pour les régions anatomiques d'un abord complexe (comme la tête), les techniques d'imagerie diagnostique modernes comme le scanner ou l'IRM sont préférées à la radiographie pour planifier l'intervention (6). Pour préparer son acte chirurgical, le chirurgien devra absolument considérer l'importance de l'exérèse (marginale, large ou radicale) et les mesures nécessaires à la reconstruction de la perte de substance chirurgicale. Un champ opératoire large devra donc être correctement préparé pour que l'exérèse, la reconstruction et la fermeture de la plaie puissent toutes être réalisées de manière aseptique.

■ Réalisation de l'exérèse

Les tumeurs bénignes sont habituellement traitées par

Figure 3. Sarcome des tissus mous sous-cutanés chez un chien croisé. En raison du manque de peau et de l'impossibilité d'obtenir des marges profondes saines dans cette localisation, la stratégie préférentielle à adopter est une cytoréduction chirurgicale suivie d'une radiothérapie à visée curative.



© Martin Kessler

exérèse intracapsulaire ou, en l'absence de capsule, avec une marge de sécurité de quelques millimètres (exérèse marginale). Pour les tumeurs sous-cutanées bénignes (lipomes, par exemple), il n'est pas nécessaire de réséquer la peau qui les recouvre, et il vaut généralement mieux aborder la tumeur via une incision cutanée médiane au-dessus de la masse.

La marge de sécurité autour d'une tumeur maligne dépend du type et du grade de la tumeur, de son stade clinique et de sa localisation anatomique (2,7). La recommandation générale courante est de toujours prendre des marges de 3 cm dans toutes les directions mais celle-ci a peu de valeur pratique. Des marges aussi larges ne sont pas toujours indiquées ni, selon la localisation de la tumeur, toujours réalisables. Pour certaines tumeurs malignes, une marge de 1 cm autour de la tumeur palpable peut suffire pour une exérèse à visée curative, alors qu'avec d'autres lésions, la marge minimum de 3 cm voire plus doit impérativement être appliquée. En outre, il existe aussi une différence entre la marge périphérique et la marge profonde nécessaire pour une bonne exérèse tumorale. En règle générale, la peau recouvrant les tumeurs sous-cutanées malignes doit être réséquée en bloc avec la tumeur.

La première étape d'une exérèse curative de tumeur maligne consiste à définir le compartiment anatomique principal dans lequel se situe la tumeur. Dans le cas d'une tumeur cutanée, il s'agit de la peau et du tissu sous-cutané, et la tumeur s'étendra donc depuis ce compartiment dans les trois dimensions. Celle-ci se manifeste initialement par une infiltration microscopique non décelable dépassant les limites palpables de la tumeur. Puis la progression de l'extension devient décelable macroscopiquement suite à la modification de l'aspect cutané et à la réduction de la mobilité des tissus sous-jacents (**Figure 5a**).

Figure 4. Volumineux fibrosarcome au niveau de la face latérale du cou d'un chat. Dans cette situation, l'exérèse de la tumeur est palliative ; le retrait de la masse permet d'améliorer la qualité de vie de l'animal.



© Martin Kessler



Figure 5. Volumineux mastocytome de grade 2 sur la paroi thoracique d'un WHWT. Notons que l'aspect de la peau indique une infiltration du derme (a). Du fait de la taille de la tumeur et de sa capacité d'infiltration évidente, une marge périphérique de 3 cm est choisie pour l'exérèse (b). La marge d'exérèse profonde est définie par le muscle grand dorsal, qui forme une barrière anatomique efficace contre l'infiltration profonde. Le muscle est retiré en bloc avec la tumeur. Aucun déficit fonctionnel n'est à anticiper avec cette intervention et la quantité de peau lâche au-dessus du thorax permet une fermeture simple de la plaie (c).

Marges latérales (périphériques)

Le tissu sous-cutané est peu dense, opposant peu de résistance à l'invasion tumorale. Cela explique les recommandations actuelles sur les marges latérales (périphériques) à respecter par rapport aux limites décelables de la tumeur. Pour les tumeurs malignes ayant un faible potentiel d'infiltration (comme les sarcomes des tissus mous de grade 1 ou les mastocytomes de bas grade chez le chien), une marge périphérique de 1-2 cm est suffisante. Certains auteurs conseillent, pour les tumeurs de bas grade, de respecter une marge périphérique au moins égale au diamètre de la tumeur (soit 2 cm pour une tumeur de 2 cm, etc.) (Figure 5b).

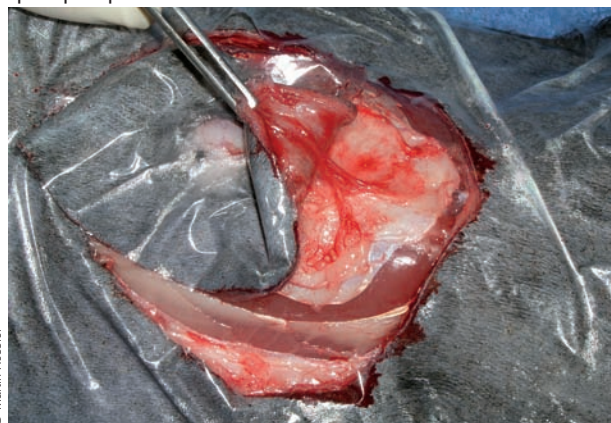
Les tumeurs hautement infiltrantes (comme les fibrosarcomes félines, les sarcomes des tissus mous de haut grade ou les mastocytomes canins de haut grade) doivent être réséquées avec une marge latérale d'au moins 3 cm, même si elles sont petites et apparemment bien circonscrites. Pour les fibrosarcomes félines, considérés comme les tumeurs sous-cutanées les plus infiltrantes chez les carnivores domestiques, des marges latérales allant jusqu'à 5 cm ont été recommandées. Il faut considérer ces propositions comme les distances minimales à respecter pour les marges périphériques autour de la tumeur. Elles peuvent être augmentées à la discrétion du chirurgien dans la mesure des possibilités anatomiques afin d'optimiser le niveau de sécurité (2,8-11).

Marges profondes

La croissance tumorale s'effectuant dans les trois dimensions, la profondeur de l'excision doit permettre d'obtenir des marges suffisantes. La profondeur de l'exérèse est déterminée par les propriétés anatomiques des tissus sous-jacents et donc par leur capacité à constituer une barrière anatomique plus difficile à franchir pour la tumeur

(2,8-11). Les fascias et les couches musculaires forment une première barrière efficace contre l'infiltration tumorale et plus le fascia sera résistant, moins la tumeur pourra pénétrer. Pour les tumeurs infiltrantes, il sera nécessaire de retirer au moins le fascia sous-jacent, même si la tumeur semble cliniquement encapsulée et mobilisable. Les sarcomes ou les mastocytomes de haut grade ont tendance à former une pseudo-capsule résultant de la compression de cellules tumorales, ce qui peut donner une fausse impression de tumeur bénigne encapsulée. Si à la palpation, la tumeur est reliée au tissu sous-jacent, il sera nécessaire de réséquer en profondeur jusqu'à la deuxième couche de muscle ou de fascia, et dans certains cas de réséquer toute l'épaisseur de la paroi thoracique ou abdominale. Les muscles ainsi que

Figure 6. Chirurgie tumorale curative. Notez la largeur des marges latérales et la résection du fascia permettant d'obtenir des marges profondes suffisantes. Puisque l'infiltration profonde de la tumeur est limitée dans ce cas par un fascia efficace, il suffit de réséquer le fascia sans toucher au muscle sous-jacent, le fascia définissant la limite anatomique du compartiment. En réséquant le fascia en bloc avec la tumeur, une exérèse complète est possible bien que la marge profonde ne mesure en réalité que quelques millimètres.



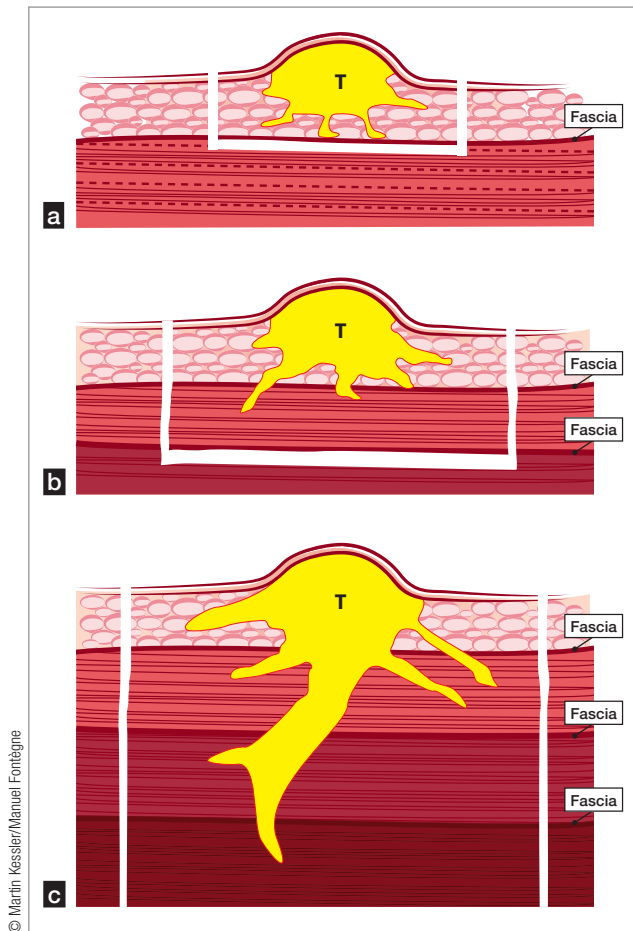


Figure 7. Exérèse tumorale pour différents types de tumeurs infiltrantes localisées à la paroi abdominale.
(a) Exérèse correcte pour une tumeur maligne de grade 1. Les marges latérales correspondent au diamètre de la tumeur. L'incision est verticale puis passe sous le fascia.
(b) Exérèse correcte pour une tumeur maligne de grade 2. Les marges latérales sont plus importantes que dans **(a)**, et la marge profonde inclut le muscle oblique externe de l'abdomen.
(c) Exérèse correcte pour une tumeur maligne de grade 3. Les marges latérales sont d'au moins 3 cm, la marge profonde incluant toute l'épaisseur de la paroi abdominale.

les nerfs et les vaisseaux sanguins concernés par l'exérèse devront être incisés en respectant la distance fixée pour la marge chirurgicale (**Figure 5c**). Tous les trajets de biopsie ainsi que les cicatrices d'opérations précédentes devront être réséqués en même temps que la tumeur (12,13). Avec cette méthode compartimentale, quand l'exérèse concerne le compartiment suivant en profondeur, les chances de non-récidive de la tumeur sont beaucoup plus élevées (**Figure 6**).

Les manipulations chirurgicales du tissu tumoral doivent être réduites au maximum et l'incision de la tumeur est contre-indiquée afin d'éviter la contamination de la plaie par des cellules tumorales. La tumeur ne doit pas être manipulée

directement à la main, il est donc préférable d'utiliser des fils de traction ou les instruments chirurgicaux. Une hémostase soignée est importante pour optimiser la visibilité peropératoire et limiter les complications postopératoires.

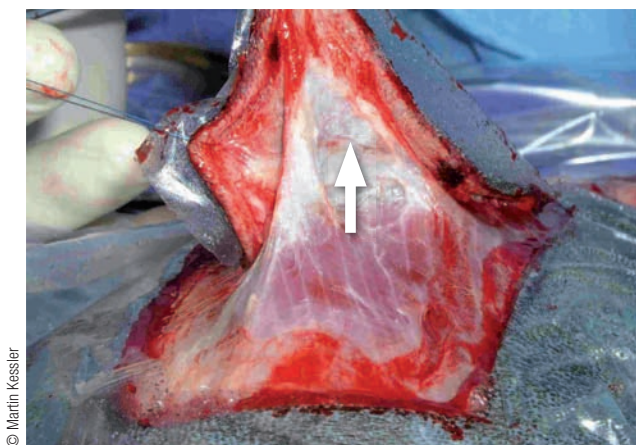
Une chirurgie curative n'est réussie que si une exérèse complète est obtenue dans toutes les directions (c'est-à-dire, latéralement et en profondeur) (**Figure 7**). Respecter des marges latérales suffisantes en laissant le fascia en place conduit à une exérèse insuffisamment profonde et ne correspondra au mieux qu'à une chirurgie cytoréductrice. Ceci est particulièrement vrai pour les tumeurs situées dans des localisations difficiles comme les extrémités des membres, où la largeur et la profondeur de l'exérèse sont limitées par le manque de peau et particulièrement par le manque de fascia efficace pour prévenir l'invasion profonde. S'il n'est pas possible d'obtenir des marges de sécurité latérales et profondes satisfaisantes, l'opération entière devra être planifiée comme une cytoréduction et il faudra donc éviter de prévoir des techniques de reconstruction (lambeaux, greffes, drains, par exemple). La chirurgie cytoréductrice permet de réaliser une exérèse moins large et d'obtenir une cicatrice plus petite. Elle permettra également de réduire le champ d'irradiation quand la radiothérapie adjuvante sera initiée. En général, celle-ci doit démarrer le plus tôt possible, dès la cicatrisation de la plaie.

■ Reconstruction chirurgicale

Le degré de sophistication nécessaire pour refermer une perte de substance chirurgicale est directement lié à la taille de l'exérèse et à la localisation de la tumeur (14). L'élasticité de la peau au niveau du cou, de la paroi thoracique, du tronc et des membres proximaux permet de refermer des pertes de substance même de taille importante, grâce à une suture classique, en décollant simplement la peau adjacente. Mais des techniques sophistiquées de reconstruction sont souvent nécessaires dans les régions anatomiques où la peau fait défaut (extrémités des membres et tête, par exemple). Dans de nombreux cas, la partie la plus complexe de l'opération n'est pas l'exérèse de la tumeur elle-même, mais la reconstruction de la perte de substance résultante. La connaissance approfondie des techniques de reconstruction est extrêmement importante pour les chirurgiens oncologues. Chez les carnivores domestiques, l'anatomie et la vascularisation de la peau permettent de décoller de larges lambeaux cutanés et de les transposer au-dessus des pertes de substance pour les combler.

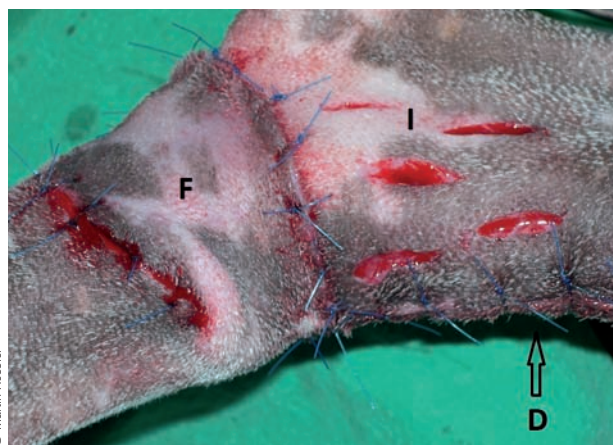
Lambeaux à vascularisation sous-dermique

La vascularisation de ces lambeaux cutanés est assurée par les artères et veines cutanées du plexus sous-cutané. Sur le tronc, le cou et les membres proximaux, cette vascularisation



© Martin Kessler

Figure 8. Préparation d'un lambeau à vascularisation sous-dermique. Pour manipuler un lambeau, il est préférable d'utiliser des fils de suture plutôt que des instruments préhensibles pour limiter les traumatismes du bord libre du lambeau. Notez le vaisseau cutané « au hasard » correspondant au plexus sous-dermique (flèche).



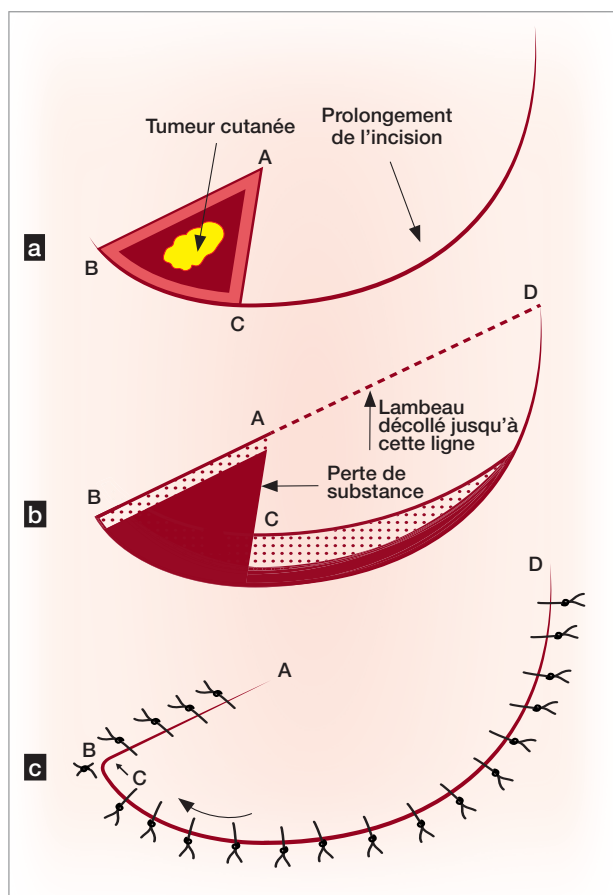
© Martin Kessler

Figure 9. Lambeau de transposition destiné à couvrir une perte de substance située distalement au jarret d'un chien. Le lambeau (F) a été pivoté à 90° pour combler la perte de substance et le site donneur (D) a été fermé en réalisant des petites incisions de drainage (I).

est située dans l'hypoderme au niveau du muscle peaucier. Sur les membres distaux, elle se situe en profondeur dans le derme, au niveau du fascia du membre. Comme les vaisseaux responsables de la vascularisation de ces lambeaux ne sont pas clairement identifiables, ceux-ci sont également appelés lambeaux « au hasard » (**Figure 8**), il en existe plusieurs types définis selon leur forme et leur orientation.

Un simple lambeau d'avancement peut être utilisé pour recouvrir des pertes de substance rectangulaires ou arrondies dans des régions où une quantité de peau suffisante est disponible dans une seule direction. Après dissection, le lambeau est étiré jusqu'au-dessus de la perte de substance sans rotation. Les pertes de substance situées sous le menton (lambeau d'avancement depuis la partie ventrale du cou) ou à la base de la queue (lambeau d'avancement depuis la partie caudale du dos) en sont les illustrations typiques. Si une quantité de peau suffisante est disponible des deux côtés d'une perte de substance (rectangulaire ou ronde), un lambeau de double avancement (plastie en H) peut être utilisé, deux lambeaux d'avancement opposés étant préparés et réunis pour couvrir une perte de substance centrale.

On parle de lambeau de transposition lorsqu'un lambeau rectangulaire est pivoté jusqu'à 180° maximum afin de couvrir une perte de substance. Les rotations supérieures à 90° sont rares, car le lambeau perd alors beaucoup de sa longueur (**Figure 9**). Les lambeaux de transposition sont utilisés pour recouvrir les zones de peau situées sous les yeux (en utilisant la peau de la partie crânio-latérale du cou), au niveau du périnée (avec la



© Martin Kessler/Manuel Fontagné

Figure 10. Un lambeau de rotation est particulièrement utile pour couvrir des pertes de substance triangulaires. Pour planifier la reconstruction, la perte de substance triangulaire est considérée comme une partie d'un cercle ; une zone de peau semi-circulaire correspondante est découlée et pivotée pour recouvrir la zone. Il est important de faire un cercle suffisamment large pour éviter les tensions.

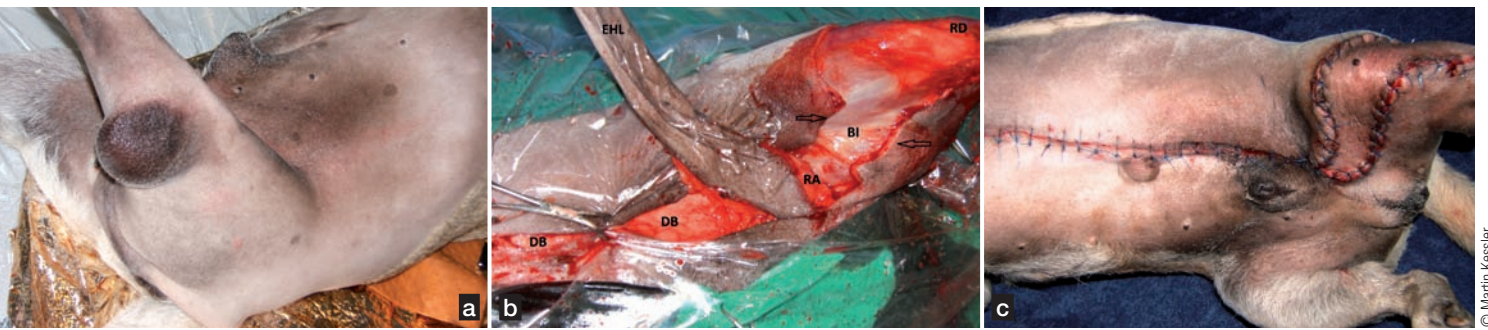


Figure 11. (a-c) Le lambeau axial épigastrique superficiel s'organise autour des vaisseaux épigastriques superficiels caudaux. Chez la chienne, ce lambeau inclut les glandes mammaires caudales. Chez le chien mâle, la partie latérale du prépuce est incluse, mais notons que les vaisseaux épigastriques ont un diamètre inférieur chez les mâles, par rapport aux femelles. Chez le chat, les lambeaux épigastriques incluent les trois glandes mammaires caudales et peuvent servir à couvrir des pertes de substances pouvant aller distalement jusqu'au tarse. **(a)** Mastocytome de grade 2 sur la face latérale de la partie distale de la cuisse. **(b)** La préparation du lambeau est similaire à celle d'une mastectomie régionale. La première incision est réalisée sur

la ligne blanche et la seconde, parallèle, est située au-delà de la marge latérale de la chaîne mammaire pour rejoindre la première incision crânialement, puis le lambeau est disséqué dans le sens crânio-caudal. Le site donneur (**DB**) est maintenu fermé par des pinces à champs jusqu'à sa suture. Il faut veiller à préserver les vaisseaux sanguins épigastriques. Le lambeau (**EHL**) est pivoté à 180° autour de son pédicule vasculaire (axe de rotation : **RA**) et une incision cutanée (**BI**) est réalisée pour faire communiquer (flèches) le site donneur et la perte de substance (**RD**). Le lambeau est suturé sans tension et un drain d'aspiration est mis en place pour prévenir la formation de collections liquidiennes sous le lambeau. **(c)** Fin de la chirurgie.

peau du dos) et de la tête (avec la peau de la partie dorsale du cou).

Un lambeau de rotation est particulièrement utile pour recouvrir les pertes de substance triangulaires (**Figure 10**), une zone de peau semi-circulaire étant décollée et déplacée par rotation au-dessus de la perte de substance. Il est important d'inciser un cercle suffisamment large pour éviter les tensions. Il est aussi recommandé de mesurer et de dessiner les lignes d'incision sur la peau avec un marqueur chirurgical. Les pertes de substance latérales en région proximale des membres antérieurs ou postérieurs peuvent être couvertes avec un lambeau de rotation issu de la paroi latérale du thorax ou de celle de l'abdomen. Ces lambeaux peuvent être utilisés de manière bilatérale pour couvrir une perte de substance centrale en faisant pivoter deux demi-cercles opposés (pertes de substance en partie caudale du dos/ de la queue avec des lambeaux de rotation bilatéraux issus du haut des cuisses, par exemple).

Lambeaux à vascularisation directe

Les lambeaux à vascularisation directe (appelés également « axiaux ») sont vascularisés directement par un vaisseau sanguin défini (axial). Si la peau reste attachée à sa base et que seule l'extrémité libre du lambeau est placée au-dessus de la perte de substance, on parle de « lambeau de rotation axiale ». Un « lambeau insulaire » est un lambeau cutané dont la vascularisation a été complètement disséquée et ne constitue plus que la seule attache du lambeau à son point d'origine. Les lambeaux à modèle axial sont

particulièrement utiles pour couvrir les pertes de substance situées dans certaines régions délicates et sont fréquemment utilisés pour recouvrir des pertes de substance de grande taille au niveau des membres proximaux et de la tête. Une bonne connaissance de l'anatomie vasculaire et des techniques de dissection fine est essentielle pour bien préparer ces lambeaux. Les lambeaux à vascularisation directe les plus importants sont :

- 1) le lambeau épigastrique superficiel (couverture de pertes de substance localisées à l'abdomen caudal, aux régions inguinale et périnéale, aux faces médiales et latérales des membres postérieurs proximaux jusqu'au jarret) (**Figure 11**)
- 2) le lambeau thoraco-dorsal (pour les pertes de substance localisées à la partie proximale des membres antérieurs et au thorax)
- 3) le lambeau omo-cervical (pour les pertes de substance localisées à l'épaule et à la région axillaire, et aussi à la tête et au cou si le chien a un cou court)
- 4) le lambeau circonflexe iliaque profond (pour les pertes de substance du thorax caudal, de la paroi abdominale et des flancs, des cuisses et du bassin)
- 5) le lambeau géniculaire (pour les pertes de substance des surfaces latérales et médiales des cuisses)
- 6) le lambeau brachial superficiel (pour les pertes de substance des surfaces proximales et médiales des membres antérieurs)

Les pertes de substance situées distalement au carpe ou au tarse sont difficiles à combler avec des lambeaux

cutanés et il peut être nécessaire de réaliser des greffes cutanées libres. Dans les cas où l'exérèse compartimentale entraîne une perte de substance incluant toute l'épaisseur de la paroi thoracique ou abdominale, des lambeaux musculaires issus des muscles grands dorsaux, abdominaux obliques ou médiaux des cuisses peuvent être utilisés pour reconstruire la paroi, suivis d'un avancement cutané (**Figure 12**). Si ces muscles ont été réséqués en même temps que la tumeur, une grille synthétique pourra être utilisée pour reconstruire la paroi.

■ Considérations post-chirurgicales

Il est très important d'évaluer le caractère complet de l'exérèse tumorale pour la prise en charge clinique ultérieure (15). Il n'existe pas aujourd'hui de système standardisé pour l'évaluation des marges (aussi bien pour l'envoi des tissus au laboratoire d'histopathologie vétérinaire que pour l'appréciation des marges lors de l'examen histologique en lui-même) (16-18). Une intervention radicale a pour conséquence une pièce d'exérèse volumineuse et son envoi en totalité en bloc pour examen histologique comporte d'importants inconvénients. Premièrement, la fixation complète de celle-ci est impossible, car le formol ne pénètre que jusqu'à 1cm environ dans les tissus. En outre, ce serait une pure coïncidence que les coupes histologiques passent effectivement par les zones d'intérêt d'un échantillon de si grande taille. Connaissant les marges susceptibles d'être infiltrées, le chirurgien doit à la fois envoyer un échantillon représentatif de la tumeur en elle-même et des biopsies tissulaires prélevées pendant la chirurgie au niveau du « lit tumoral » et des marges d'exérèse, afin de déterminer si l'exérèse est bien totale. Ces biopsies au niveau du « lit tumoral » sont très utiles pour évaluer le caractère intégral

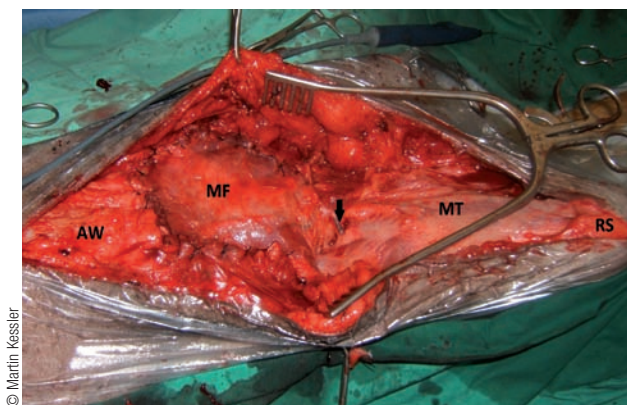


Figure 12. Reconstruction de la paroi abdominale après exérèse d'un sarcome très infiltrant. Le muscle sartorius situé du côté médial de la cuisse (**MT**) est sectionné au niveau de la face médiale du grasset droit (**RS**) et le lambeau musculaire résultant (**MF**), dont la vascularisation provient de la région inguinale (flèche), est pivoté sur la paroi abdominale (**AW**) et suturé aux bords de la perte de substance. Le tissu sous-cutané et la peau sont refermés par simple apposition.

de l'exérèse, car le chirurgien peut choisir à la fois la localisation et le nombre de sites prélevés. Sinon, une encre chirurgicale peut être utilisée pour marquer les zones les plus critiques des marges tumorales avant l'envoi de l'échantillon, mais cela ne permet pas de prédire le nombre de coupes réalisées par le pathologiste.

Enfin, bien que cela dépasse le cadre de cet article, il est intéressant de noter qu'après une chirurgie extensive, des soins de qualité sont essentiels. Un défaut de perfusion ou de transfusion, une mauvaise prise en charge de la douleur périopératoire, et une surveillance postopératoire insuffisante peuvent considérablement augmenter le taux de complications et même le risque de mortalité.

Références bibliographiques

1. Boston S, Henderson RA Jr. Role of surgery in multimodal cancer therapy for small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2014;44:855-870.
2. Matz BM. Current concepts in oncologic surgery in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2015;45:437-449.
3. Aiken SW. Principles of surgery for the cancer patient. *Clin Tech Small Anim Pract* 2003;18:75-81.
4. Tuohy JL, Milgram J, Worley DR, et al. A review of sentinel lymph node evaluation and the need for its incorporation into veterinary oncology. *Vet Comp Oncol* 2009;7:81-91.
5. Gilson SD. Principles of surgery for cancer palliation and treatment of metastases. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:65-69.
6. LeBlanc AK, Daniel GB. Advanced imaging for veterinary cancer patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007;37:1059-1077.
7. Dernel WS, Withrow SJ. Preoperative patient planning and margin evaluation. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:17-21.
8. Banks, T, Straw, R, Thomson M, et al. Soft tissue sarcomas in dogs: a study assessing surgical margin, tumour grade and clinical outcome. *Aust Vet Pract* 2004;34:158-163.
9. Fulcher RP, Ludwig LL, Bergman PJ, et al. Evaluation of a two-centimeter lateral surgical margin for excision of grade I and grade II cutaneous mast cell tumors in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2006;228:210-215.
10. Simpson AM, Ludwig LL, Newman SJ, et al. Evaluation of surgical margins required for complete excision of cutaneous mast cell tumors in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2004;224:236-240.
11. Stefanello D, Morello E, Roccabianca P, et al. Marginal excision of low-grade spindle cell sarcoma of canine extremities: 35 dogs (1996-2006). *Vet Surg* 2008;37:461-465.
12. Bacon NJ, Dernel WS, Ehrhart N, et al. Evaluation of primary re-excision after recent inadequate resection of soft tissue sarcomas in dogs: 41 cases (1999-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2007;230:548-554.
13. Cavanaugh R, Bacon NJ. Canine soft tissue sarcomas – what to do with dirty margins? *Vet Soc Surg Oncol News* 2007;1:3-4.
14. Szentimrey D. Principles of reconstructive surgery for the tumor patient. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:70-76.
15. Newman SJ. Diagnostic pathology for the cancer patient. *Clin Tech Small Anim Pract* 2003;18:139-144.
16. Kamstock DA, Ehrhart EJ, Getzy DM, et al. Recommended guidelines for submission, trimming, margin evaluation, and reporting of tumor biopsy specimens in veterinary surgical pathology. *Vet Pathol* 2011;48:19-31.
17. Powers BE, Dernel WS. Tumor biology and pathology. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:4-9.
18. Regan RC, Rassnick KM, Balkman CE, et al. Comparison of first-opinion and second-opinion histopathology from dogs and cats with cancer: 430 cases (2001-2008). *Vet Comp Oncol* 2010;8:1-10.

La radiothérapie en médecine vétérinaire



■ **Slavomira Necova**, Dr vétérinaire, MRCVS
Veterinary Referrals – Cancer Care (VRCC), Essex, Royaume-Uni

Diplômée de l'Université de Médecine Vétérinaire de Košice (Slovaquie), le Dr Necova exerce quelque temps en clientèle généraliste avant d'effectuer un internat d'un an au VRCC (Royaume-Uni). Son intérêt pour l'oncologie grandissant, elle s'engage tout d'abord dans un internat spécialisé en Oncologie, suivi d'un résidanat en Oncologie dans le même établissement, qui propose des services spécialisés pour l'oncologie médicale et la radio-oncologie.



■ **Susan North**, Dr vétérinaire, BSc(Hons), PhD, Dipl. ACVIM (Oncology), Dipl. ACVR, Dipl. ECVIM-CA, MRCVS

Veterinary Referrals – Cancer Care (VRCC), Essex, Royaume-Uni

Le Dr North obtient son PhD en 1982 au Royal Marsden Hospital de l'Université de Londres, puis devient maître de conférences au département de Biologie du Cancer à Houston (Texas), avant de décider de se consacrer à la médecine vétérinaire. Elle obtient son diplôme vétérinaire à l'Université A&M du Texas puis effectue un résidanat en Oncologie à l'Animal Medical Center de New York. Elle est spécialiste RCVS en oncologie et spécialiste européenne en médecine et oncologie, et diplômée en Oncologie Médicale et Radio-oncologie. En 2002, elle crée le VRCC, premier centre privé d'Europe à installer un accélérateur de particules pour les traitements de radiothérapie.

POINTS CLÉS

- Grâce aux progrès récents de l'oncologie vétérinaire et à l'augmentation de la demande et de l'intérêt des propriétaires, la radiothérapie est devenue une méthode de traitement incontournable.
- La radiothérapie produit des radicaux libres qui provoquent des lésions cellulaires. Celles-ci ne sont pas spécifiques et touchent donc aussi bien les cellules tumorales que les cellules saines, avec de possibles effets secondaires aigus ou retardés.
- Avant de commencer une radiothérapie, un objectif thérapeutique personnalisé doit être déterminé. Le vétérinaire doit contacter le centre de radiothérapie pour discuter de la meilleure approche à adopter pour l'animal avant de le référer.
- La radiothérapie est une modalité thérapeutique intéressante pour de nombreuses affections tumorales. Elle peut également être utilisée comme traitement palliatif pour améliorer la qualité de vie des animaux pour lesquels les autres modalités ne sont pas indiquées.

■ Introduction

La médecine vétérinaire pour animaux de compagnie a rapidement progressé ces dernières années. Avec l'augmentation de l'espérance de vie, l'animal a plus de risque aujourd'hui de développer un cancer au cours de sa vie. En retour, les propriétaires attendent des soins vétérinaires de pointe, pour la garantie d'un meilleur traitement de leur animal atteint par le cancer. La radiothérapie constitue un traitement efficace pour de nombreux cancers, mais son utilisation a jusqu'à présent été limitée par la rareté des centres de traitement. Ils sont aujourd'hui beaucoup plus accessibles et le nombre d'animaux ainsi traités a rapidement augmenté. Il est désormais essentiel pour les vétérinaires généralistes de connaître les indications et les principes du traitement des cancers des carnivores domestiques par radiothérapie. Cet article présente de manière concrète la radiothérapie, afin d'aider le vétérinaire à conseiller au mieux ses clients sur les options thérapeutiques disponibles pour les animaux cancéreux.

■ Qu'est-ce que la radiothérapie ?

Pour traiter les cancers chez l'Homme comme chez les animaux, une approche multimodale est souvent indiquée. Elle consiste à associer de manière variable la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie pour améliorer

la survie des patients. La chirurgie et la radiothérapie sont des modalités indiquées pour les tumeurs solides où l'objectif principal est d'obtenir un contrôle local et régional. La chimiothérapie est utilisée pour le traitement des maladies systémiques ou métastatiques.

Les radiations ionisantes peuvent être administrées par une source externe (téléradiothérapie) ou par l'application locale de sources radioactives (curiethérapie), ou encore par l'administration systémique ou cavitaire de radio-isotopes, comme l'iode-131 (¹³¹I) (1). La radiothérapie externe, qui est la méthode la plus utilisée, peut être classée en ortho- ou méga-voltage, selon l'énergie des particules appliquées. L'orthovoltage produit des rayons X de basse à moyenne énergie (150-500 kVp), tandis que le mégavoltage émet des photons de haute énergie (plus d'1 million de volts ou 1MV) (2).

La majorité des centres d'oncologie utilise la radiothérapie par mégavoltage, les appareils le plus souvent utilisés étant les accélérateurs linéaires (LINAC) (voir l'article en p. 40). Les rayons d'orthovoltage ont une faible pénétration, la dose maximale étant délivrée à la peau et l'absorption osseuse accrue. En plus de ne pas convenir au traitement des tumeurs profondes, ces rayons comportent un risque élevé d'effets secondaires retardés. L'avantage des appareils de mégavoltage est d'épargner la peau, car la dose maximale est atteinte à une certaine distance sous la peau, ce qui permet de délivrer une dose optimale aux tumeurs profondes sans entraîner de sévères effets secondaires cutanés (1,2). L'absorption des rayons de haute énergie n'est pas dépendante de la composition et de la densité tissulaires, d'où une distribution homogène de la dose dans tous les tissus du champ d'irradiation.

■ Comment fonctionne la radiothérapie ?

Les radiations endommagent les structures cellulaires cruciales, notamment l'ADN, soit directement, soit indirectement. L'effet principal est indirect : une cellule contient environ 85 % d'eau, l'eau étant la cible des rayons ionisants, entraînant la production de radicaux libres responsables de lésions biologiques qui vont entraîner une mort cellulaire ou empêcher la cellule de se multiplier. Mais les effets des radiations ne sont pas spécifiques des cellules cancéreuses et les cellules saines peuvent donc également être lésées. Les tissus à prolifération rapide (appelés tissus très sensibles) peuvent développer des effets secondaires pendant la radiothérapie, alors que les altérations des tissus à division lente comme les os (appelés tissus peu sensibles) peuvent mettre des mois, voire des années à apparaître.

■ Objectifs de la radiothérapie

La radiothérapie est généralement considérée comme un traitement local, car elle vise la zone spécifique de l'organisme où la tumeur se développe. Seules les cellules situées à l'intérieur du champ d'irradiation sont atteintes et la mort cellulaire est donc limitée à la zone traitée (3). Les protocoles de radiothérapie à visée curative utilisés en traitement isolé sont rares en médecine vétérinaire, la radiothérapie étant plus souvent utilisée en traitement adjuvant ou néo-adjuvant. Le traitement adjuvant est la situation la plus fréquente. Il concerne généralement les tumeurs dont l'exérèse a été incomplète afin de détruire les résidus tumoraux microscopiques laissés en place. Il est indiqué quand une réintervention chirurgicale n'est pas réalisable du fait de la localisation anatomique ou parfois du refus du propriétaire. Cette situation se rencontre généralement avec les tumeurs des extrémités distales des membres ou de la tête. Un traitement néo-adjuvant, où la radiothérapie a pour but de réduire la taille de la masse avant de tenter son exérèse chirurgicale, peut être utilisé si la tumeur est initialement trop grosse pour être retirée chirurgicalement ou trop profondément infiltrante.

La radiothérapie palliative, dont le but est d'améliorer la qualité de vie, est également devenue plus courante ces dernières années. Ce traitement peut permettre de soulager la douleur chez les animaux atteints de tumeurs non opérables (notamment tumeurs osseuses primaires ou métastatiques, dont les carcinomes mammaires ou les tumeurs prostatiques) ou de lever une gêne physique en réduisant la taille de la tumeur. Dans de nombreux cas, c'est la seule modalité thérapeutique utilisable pour les tumeurs cérébrales inopérables de grande taille et chez les animaux atteints de méningo-encéphalite granulomateuse ne répondant pas au traitement médical (1). Les protocoles palliatifs comportent, par rapport aux protocoles curatifs, un nombre inférieur de fractions administrées avec des doses supérieures.

Un protocole de radiothérapie curatif classique consiste en 16 à 20 fractions administrées du lundi au vendredi de chaque semaine, alors que les protocoles hypofractionnés palliatifs impliquent une seule séance hebdomadaire sur une durée de 4 à 6 semaines. Le calcul de la dose fractionnée à administrer dépend de différents facteurs prenant en compte les principes biologiques de la radiothérapie, la radiosensibilité de la tumeur, la tolérance des tissus adjacents, l'objectif thérapeutique pour le patient, les contraintes financières du propriétaire et la facilité d'accès au centre de traitement (4).

La reproductibilité du traitement étant nécessaire pour traiter au mieux la tumeur, l'animal doit rester absolument immobile pendant chaque traitement. Cela nécessite généralement une anesthésie générale et il faut en informer le propriétaire avant de référer son animal. Cependant, le temps de traitement effectif est relativement court et l'anesthésie ne dure que 10 à 15 minutes selon la complexité du protocole.

■ Principes biologiques de la radiothérapie

Toutes les tumeurs ne répondent pas de la même façon à l'irradiation, principalement en raison de différences biologiques. Un protocole de traitement est donc conçu pour favoriser la mort des cellules néoplasiques tout en limitant les conséquences des radiations ionisantes sur les cellules saines (5). La radiosensibilité d'une population cellulaire dépend de sa capacité à réparer les lésions de l'ADN provoquées par le traitement. La réponse des tissus à la fois sains et tumoraux à une séance est décrite par les 4 R de la radiothérapie : réparation des lésions de l'ADN, repopulation, redistribution et réoxygénation (6). Le fractionnement de la dose permet aux cellules saines de se réparer, tandis que les cellules néoplasiques, à division rapide, n'ont pas le temps de se réparer entre les fractions. La régénération cellulaire dépend aussi du recrutement des cellules souches, qui prend plus de temps avec les tissus tumoraux.

Quand le traitement est initié, beaucoup de cellules sont dans une phase de leur cycle cellulaire sensible aux radiations, ce qui provoque leur mort. Pendant l'intervalle entre deux fractions, les cellules passent d'une phase du cycle à une autre, ce qui modifie leur radiosensibilité, et ce phénomène s'appelle la redistribution. Les cellules en hypoxie sont résistantes aux radiations. De même, l'étalement des séances entraîne la réoxygénation des cellules préalablement hypoxiques qui deviennent alors radiosensibles.

Le choix de la dose par fraction et de l'intervalle entre celles-ci est très important et dépend de l'objectif thérapeutique. Les traitements à visée curative, avec des doses inférieures par fraction et une dose totale supérieure, sont conçus pour maximiser l'irradiation du tissu tumoral tout en limitant les effets secondaires pour les tissus sains à l'intérieur du champ d'irradiation. Des doses inférieures par fraction permettent d'administrer une dose totale supérieure, tout en épargnant les tissus peu sensibles, comme le montre une étude où les complications tardives de l'irradiation du canal pelvien chez le chien ont été examinées. Les animaux ayant reçu une dose inférieure par fraction (2,7 Gy au lieu de 3,3 Gy) ont



Figure 1. La radiodermite (a) et l'alopecie (b) sont deux effets secondaires aigus fréquemment observés pendant la radiothérapie ou rapidement après.

développé moins d'effets secondaires tardifs, même si le taux global de complications était faible (7).

■ Effets secondaires de la radiothérapie

Les effets secondaires de la radiothérapie sont classés en aigus/précoces et tardifs/retardés. Les effets secondaires aigus s'observent au moment du traitement ou rapidement (2-3 semaines) après la fin de la radiothérapie. Ces effets concernent les tissus à prolifération rapide, comme la peau, les muqueuses et l'épithélium intestinal, et les signes les plus fréquents incluent brûlures superficielles, alopecie (**Figure 1**), mucite, conjonctivite et dépigmentation, selon la région traitée. Les effets secondaires aigus sont généralement autolimités et peuvent être traités de manière symptomatique au besoin. Il est important d'empêcher l'animal de s'automutiler sur le site traité pour permettre une bonne cicatrisation. Avec un traitement adapté, la résolution de ces effets secondaires est généralement rapide, en 2 à 4 semaines habituellement (8). Les protocoles palliatifs sont conçus pour réduire les effets secondaires aigus, car l'objectif du traitement est de maintenir une bonne qualité de vie malgré la faible survie estimée.

Les effets secondaires tardifs concernent les tissus à prolifération lente, principalement l'os, le cœur et le système nerveux. La dose totale de radiations administrées est limitée par la tolérance maximale des tissus inclus dans le champ d'irradiation. Quand des effets secondaires retardés apparaissent, ils peuvent être sévères et difficiles à traiter : nécrose, fibrose et donc déficit fonctionnel, voire parfois la mort. Néanmoins, ces effets secondaires tardifs apparaissent généralement des mois ou des années après la fin de la radiothérapie (**Figure 2**). La radiothérapie n'est

pas un traitement bénin et les radiations ionisantes elles-mêmes sont carcinogènes. Il est donc possible de voir se développer des tumeurs radio-induites dans les zones d'irradiation anciennement traitées ; toutefois, l'incidence globale des tumeurs radio-induites en médecine vétérinaire est supposée très faible (< 1-2 % des patients traités) avec une apparition plusieurs années après le traitement initial (9).

■ Quels types de tumeurs peuvent être traités ?

Chaque animal cancéreux doit être évalué du point de vue de la maladie locale mais aussi de sa dissémination systémique (bilan d'extension). La radiothérapie peut être envisagée pour un certain nombre de tumeurs.

Tumeurs orales

Elles peuvent se développer dans des régions où une chirurgie agressive avec marges larges n'est pas réalisable, car elle risque d'entraîner des conséquences fonctionnelles ou esthétiques. Ainsi, pour de nombreuses tumeurs buccales, une approche multimodale associant chirurgie et radiothérapie permet d'améliorer le contrôle local de la maladie et de prolonger la survie. Chez le chien, la majorité des tumeurs de la bouche répondent à la radiothérapie, parmi lesquelles le mélanome (**Figure 3**), l'améloblastome acanthomateux, les sarcomes, le lymphome T épithéliotrope (**Figure 4**) et le carcinome épidermoïde. Chez le chat, il a été démontré que ce dernier type tumoral répond mal à la radiothérapie, car même si une réponse initiale (réduction de la taille de la tumeur) peut être observée, les récurrences rapides sont très fréquentes.

Tumeurs nasales

La localisation anatomique de ces tumeurs, qui complique énormément la chirurgie, ne permet pas d'obtenir un bon contrôle local par chirurgie. Plusieurs études ont montré une absence de bénéfice sur la survie lorsqu'elles sont traitées par chirurgie seule (10,11). La radiothérapie offre les meilleurs résultats décrits et constitue donc le traitement de choix. La radiothérapie à visée curative ou palliative peut permettre d'allonger significativement la survie des animaux avec une qualité de vie améliorée, en sachant que la nature histologique et le stade clinique de la tumeur sont des indicateurs pronostiques (**Figure 5**). Deux études publiées sur des protocoles curatifs de radiothérapie lors de tumeurs nasales ont indiqué des survies respectives de 446 et 420 jours (12,13).

Tumeurs cérébrales et hypophysaires

Le diagnostic des tumeurs cérébrales est le plus souvent basé uniquement sur l'imagerie et le rôle pronostique de

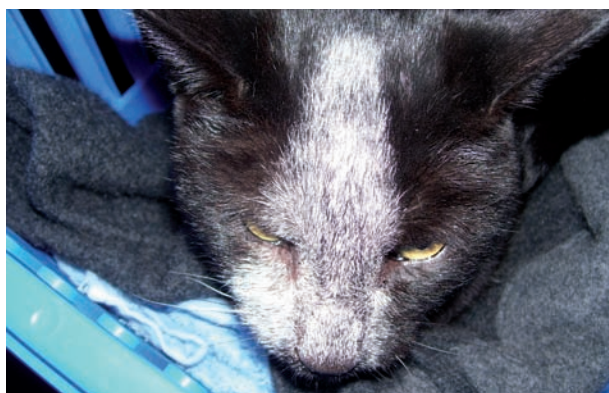


Figure 2. Des effets secondaires tardifs peuvent se développer plusieurs mois après la radiothérapie, incluant la leucotrichie (décoloration des poils).

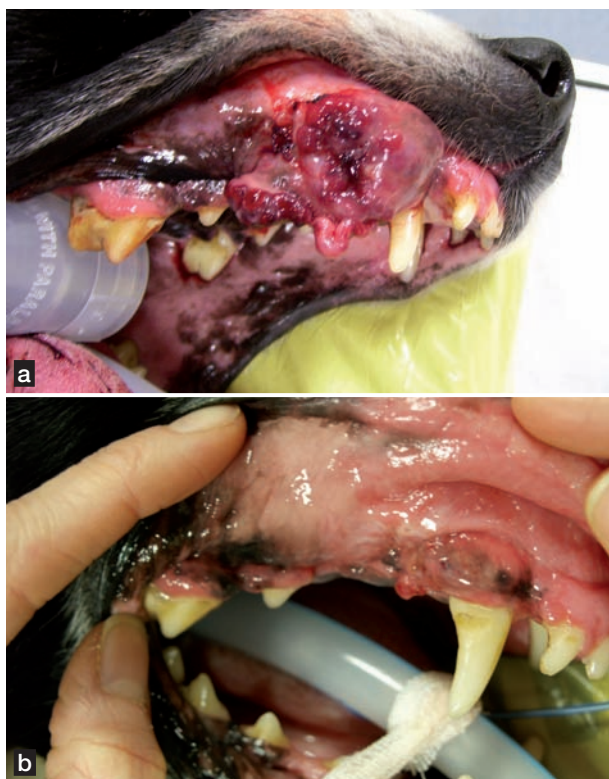


Figure 3. Chien atteint d'un mélanome buccal avant (a) et après (b) un traitement de radiothérapie.

l'histologie fait donc défaut. Mais comme beaucoup de tumeurs cérébrales ne sont pas résécables, ou que les clients refusent la chirurgie intracrânienne, la radiothérapie est fréquemment utilisée seule et donne souvent de bons résultats en matière de réponse et de survie. Une étude a montré une survie médiane de 23,3 mois chez des chiens atteints de tumeurs cérébrales traités par radiothérapie (14). En général, les tumeurs hypophysaires sont également radiosensibles et la radiothérapie

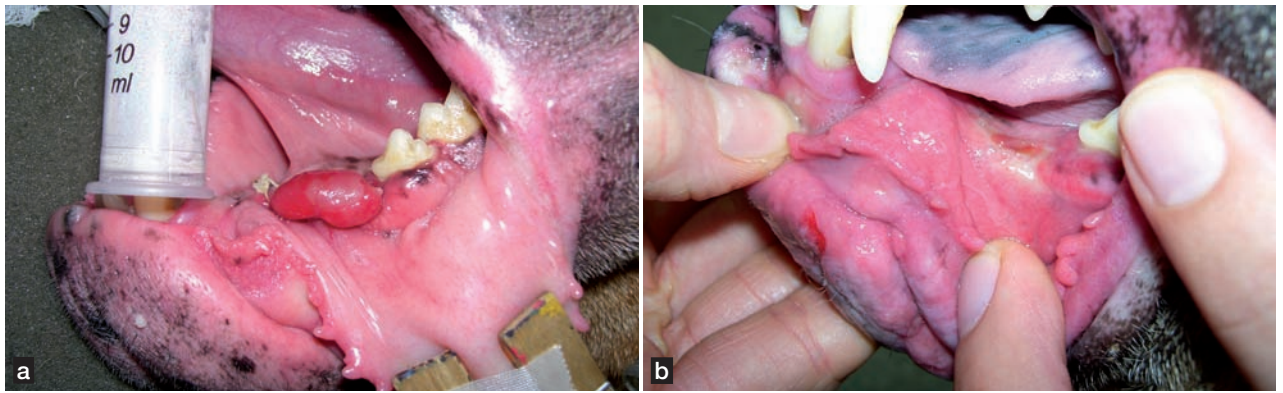


Figure 4. Lymphome T épithéliotrope buccal chez un chien avant (a) et après (b) un traitement de radiothérapie.

est à envisager comme une modalité thérapeutique ; des survies médianes comprises entre 1 et 2 ans ont été décrites chez des chiens concernés (**Figure 6**). Pour les tumeurs hypophysaires félines, la radiothérapie a entraîné une forte amélioration clinique des dysendocrinies associées (diabète insulino-résistant, acromégalie).

Tumeurs des extrémités

La radiothérapie peut être un traitement adjuvant dans des localisations où la chirurgie ne permet pas une exérèse complète. Les principales tumeurs candidates sont alors les sarcomes des tissus mous et les mastocytomes d'exérèse incomplète, qui montrent de bons taux de réponse et un bon contrôle tumoral à long terme (**Figure 7**). Les vétérinaires généralistes qui opèrent ces tumeurs n'arrivent pas toujours à réaliser une exérèse complète et

il n'est pas forcément possible de réintervenir du fait de la localisation (extrémités distales, par exemple). Si la radiothérapie est conseillée par le centre de référence et qu'elle n'avait pas été envisagée jusque-là dans le plan de traitement, des photos de bonne qualité de la tumeur avant exérèse chirurgicale peuvent être essentielles pour que le radiothérapeute puisse définir le champ d'irradiation. Il peut être également très utile d'avoir une description précise de la tumeur (localisation et taille), car l'examen seul de la cicatrice ne permet pas de localiser les zones à risque et de cibler correctement la radiothérapie. Lors de radiothérapie programmée (en traitement adjuvant d'une cytoréduction, par exemple), l'oncologue doit évaluer dans la mesure du possible l'animal avant la chirurgie pour aider à optimiser le plan de traitement. Rappelons qu'un des principes de la radiothérapie est d'épargner la peau,

Figure 5. Scanners d'un chien atteint de carcinome nasal avant un traitement de chimiothérapie (a) et 3 mois après (b).

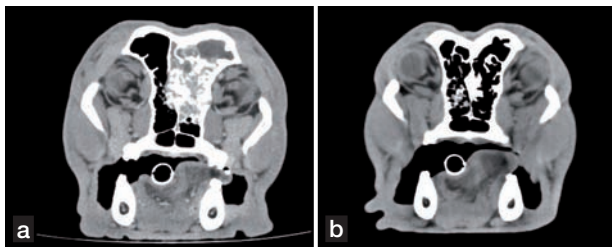


Figure 6. Scanners d'un chien atteint de tumeur hypophysaire avant (a) traitement et 13 mois après (b) la fin de la radiothérapie.

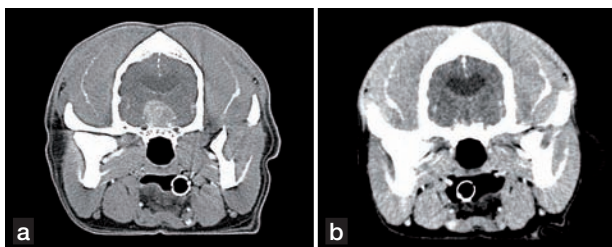


Figure 7. Chien présentant une hyperpigmentation et une alopecie localisées au champ d'irradiation après une radiothérapie pour un mastocytome d'exérèse incomplète.



l'irradiation de toute la circonférence du membre risquant d'entraîner des complications tardives, en particulier quand la tumeur est localisée à une extrémité distale. Ainsi, l'évaluation de la tumeur en place avant tout traitement aidera à bien traiter tout le volume tumoral avec la radiothérapie. Il est évident que si des cellules néoplasiques se trouvent en dehors du champ d'irradiation, cela risque d'entraîner une récurrence de la tumeur et une déception à la fois pour le propriétaire et pour le vétérinaire. Les fibrosarcomes félines doivent faire l'objet d'une attention particulière. Ces tumeurs constituent un défi de taille pour obtenir un bon contrôle local en raison de leur nature localement infiltrante et des taux élevés de récurrences après chirurgie ou radiothérapie seule. Dans de nombreux cas, l'association de ces deux modalités offre le meilleur des contrôles, avec des survies médianes décrites de 600 à 1 300 jours (15,16).

Tumeurs osseuses

La radiothérapie peut être utilisée comme traitement palliatif dans les cas d'ostéosarcome appendiculaire où l'amputation n'est pas envisageable pour l'animal ou est refusée par le propriétaire. Son objectif principal est une réduction de la douleur (observée jusqu'à 92 % des cas) et une amélioration de la qualité de vie. Les survies médianes décrites sont comprises entre 3 et 6 mois (17-19).

La radiothérapie doit également être envisagée dans les cas de tumeurs des cavités thoracique et abdominale quand l'exérèse chirurgicale n'est pas réalisable. Les

carcinomes de la thyroïde et les thymomes sont radio-sensibles (survies supérieures à un an (20) en utilisation première). La radiothérapie doit également être envisagée pour les tumeurs de l'appareil urinaire, les adénocarcinomes des sacs anaux avec métastases régionales et les lymphomes médiastinaux, mais justifie une sélection minutieuse des cas.

■ Conclusion

La radiothérapie est une modalité thérapeutique très intéressante en oncologie vétérinaire, mais chaque cas doit être attentivement évalué quand cette option est envisagée. L'état de santé général de l'animal et sa capacité à tolérer des anesthésies générales répétées sont à considérer. La nature histologique ainsi que le grade et le stade clinique de la tumeur sont également des éléments essentiels pour déterminer si la radiothérapie est adaptée et quel est le protocole à envisager (curatif ou palliatif/hypofractionné). Pour de nombreux patients cancéreux, la radiothérapie permet d'améliorer la qualité de vie et d'allonger la survie de manière significative, mais il est essentiel de connaître ses principes biologiques et ses indications pour sélectionner les cas et établir une approche multimodale. Cet article énonce les principes de base et les types tumoraux qui peuvent être traités, mais il ne couvre pas toutes les maladies oncologiques candidates à la radiothérapie. Il est donc à la fois essentiel et préconisé de contacter un centre de radiothérapie pour obtenir un conseil spécifique chaque fois qu'un cas est jugé candidat au référé.

Références bibliographiques

1. North S, Banks T. Principles of radiation oncology. In: *Introduction to Small Animal Oncology*. Philadelphia, Saunders Elsevier 2009;45-47.
2. Withrow SJ, Vail DM. Radiation therapy. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (5th ed). Philadelphia, Saunders Elsevier 2012; 184-186.
3. www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/radiation/radiationtherapyprinciples/radiation-therapy-principles-goals-of-radiation-therapy. Accessed 12th July 2016.
4. Gordan IK, Kent MS. Veterinary radiation oncology: technology, imaging, intervention and future applications. *Cancer Ther* 2008;6:167-176.
5. North S, Banks T. Principles of radiation oncology. In: *Introduction to Small Animal Oncology*. Philadelphia, Saunders Elsevier 2009;47.
6. Withers HR. The four R's of radiotherapy. In: Lett J, Adler H, eds: *Advances in Radiation Biology*. New York, Academic Press 1975;241-271.
7. Anderson CR, McNeil EA, Gillette EL, et al. Late complications of pelvic irradiation in 16 dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2002;43:187-192.
8. Withrow SJ and Vail DM. Radiation therapy. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (5th ed). Philadelphia, Saunders Elsevier 2012;182.
9. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(1):83-88.
10. Henry CJ, Brewer WG Jr, Tyler JW, et al. Survival in dogs with nasal adenocarcinoma: 64 cases (1981-1995). *J Vet Intern Med* 1998;12:436-439.
11. Holmberg DL, Fries C, Cockshutt J, et al. Ventral rhinotomy in the dog and cat. *Vet Surg* 1989;18:446-449.
12. Hunley DW, Mauldin GN, Shiomi K, et al. Clinical outcome in dogs with nasal tumors treated with intensity-modulated radiation therapy. *Can Vet J* 2010;51:293-300.
13. Lawrence JA, Forrest LJ, Turek MM, et al. Proof of principle of ocular sparing in dogs with sinonasal tumors treated with intensity-modulated radiation therapy. *Vet Radiol Ultrasound* 2010;51:561-570.
14. Bley CR, Sumova A, Roos M, et al. Irradiation of brain tumors in dogs with neurologic disease. *J Vet Intern Med* 2005;19:849-854.
15. Cohen M, Wright JC, Brawner WR, et al. Use of surgery and electron beam irradiation, with or without chemotherapy, for treatment of vaccine-associated sarcomas in cats: 78 cases (1996-2000). *J Am Vet Med Assoc* 2001;219:1582-1589.
16. Cronin K, Page RL, Spodnick G, et al. Radiation therapy and surgery for fibrosarcoma in 33 cats. *Vet Radiol Ultrasound* 1998;39:51-56.
17. Knapp-Hoch HM, Fidel JL, Sellon RK, et al. An expedited palliative radiation protocol for lytic or proliferative lesions of appendicular bone in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2009;45:24-32.
18. McEntee MC, Page RL, Novotney CA, et al. Palliative radiotherapy for canine appendicular osteosarcoma. *Vet Radiol Ultrasound* 1993;34:367-370.
19. Green EM, Adams WM, Forrest LJ. Four fraction palliative radiotherapy for osteosarcoma in 24 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002;38:445-451.
20. Theon AP, Marks SL, Feldman ES, et al. Prognostic factors and patterns of treatment failure in dogs with unresectable differentiated thyroid carcinomas treated with megavoltage irradiation. *J Am Vet Med Assoc* 2000;216:1775-1779.

PETIT GUIDE SUR...

Les accélérateurs de particules



■ **Lauren Askin**, Dr Vétérinaire, Dipl. ACVR (Radio-oncologie)

Clinique Vétérinaire VCA West LA, Los Angeles, Etats-Unis

Le Dr Askin est vétérinaire, diplômée du Collège Américain de Radio-oncologie exerçant actuellement au VCA West LA. Elle a obtenu son diplôme de Docteur Vétérinaire à l'Université de Géorgie en 2009 puis effectué son résidanat en Radio-oncologie à l'Université de l'Etat de Caroline du Nord en 2012.



© West Los Angeles VCA

Figure 1. Accélérateur linéaire Varian 2100 EX utilisé pour la radiothérapie en médecine vétérinaire.

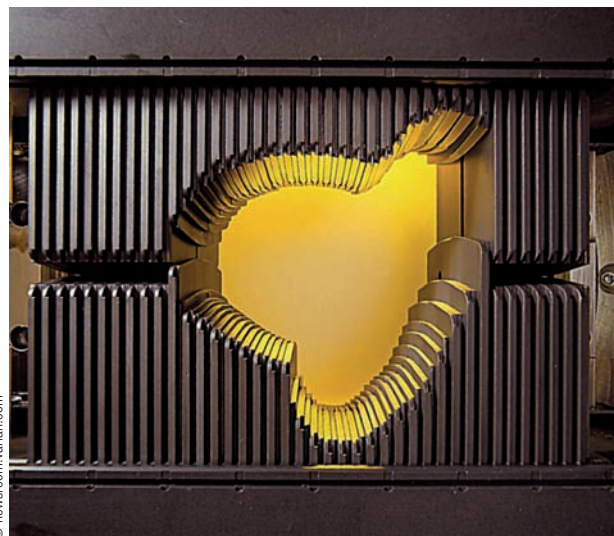
■ Qu'est-ce qu'un LINAC ?

Les accélérateurs linéaires (LINAC) sont les appareils les plus utilisés en radiothérapie externe dans le traitement des cancers. Aujourd'hui, les LINAC représentent la majorité des appareils de radiothérapie de haute énergie employés en pratique vétérinaire (**Figure 1**) car ils sont capables de traiter toutes les parties du corps. Les rayons produits par ces appareils de mégavoltage ont d'excellentes capacités de pénétration tissulaire, ce qui permet leur utilisation pour traiter les tumeurs à la fois superficielles et profondes.

■ Comment fonctionne un LINAC ?

Un LINAC utilise des ondes électromagnétiques de haute fréquence pour accélérer des électrons qui viendront frapper ensuite une cible en métal lourd pour produire des rayons X de haute énergie, de l'ordre du mégavolt. La forme du faisceau de rayons X de haute énergie sortant du LINAC est façonnée à l'aide de blocs ou de filtres

Figure 2. MLC 120 lames conçu pour définir la forme du champ d'irradiation et limiter la dose appliquée aux structures saines adjacentes.



© newstroom.varian.com

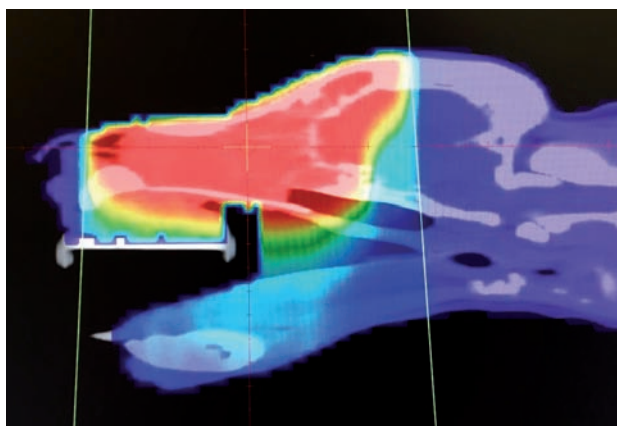


Figure 3. Dosimétrie en « color wash » d'une séance de radiothérapie destinée à traiter une tumeur nasale. Les zones rouges représentent les régions recevant une dose élevée, et les zones bleues celles recevant une dose faible.

en coin, ou mieux d'un collimateur multi-lames piloté par ordinateur (MLC pour multi-leaf collimator), matériel sophistiqué permettant de cibler au mieux le volume tumoral (1). De nombreux LINAC sont actuellement équipés d'un MLC incorporé dans la tête de la machine, contribuant ainsi aux progrès réalisés en matière d'utilisation des rayons chez les patients cancéreux. Le MLC est constitué de lames individuelles, chacune mesurant environ 5-6 cm d'épaisseur et 0,5-1 cm de largeur (**Figure 2**). Ces lames peuvent coulisser vers l'intérieur ou l'extérieur, ce qui permet une excellente adaptation de la forme du faisceau de rayons du LINAC au volume tumoral. La dose de rayons appliqués aux tissus sains à proximité de la tumeur est par conséquent diminuée et les effets secondaires sont ainsi limités.

Des logiciels de dosimétrie sont couramment utilisés pour la radiothérapie externe (**Figure 3**). Ces systèmes utilisent des images de tomodensitométrie (scanner) pour définir avec précision le volume traité et la dose appliquée, et permettent ainsi de maximiser la quantité de rayons délivrés à la tumeur et donc d'améliorer le contrôle tumoral (2).

■ Quelles sont les indications du traitement par LINAC ?

Une radiothérapie par LINAC est à envisager dans les cas où le contrôle local d'une tumeur solide ne peut être obtenu chirurgicalement sans compromettre de manière excessive les fonctions, l'apparence ou la qualité de vie de



Figure 4. (a et b) Positionnement de l'animal montrant l'équipement d'immobilisation utilisé pour le traitement par radiothérapie d'une tumeur nasale. L'utilisation d'un cale-dents et d'un masque thermoplastique aide à positionner la tête du chien et garantit la reproductibilité d'une position identique pour chaque séance.

l'animal. L'association d'une chirurgie et d'une radiothérapie permettra souvent de réaliser une intervention chirurgicale plus conservatrice et d'obtenir un contrôle de la tumeur ou un résultat fonctionnel comparable ou supérieur par rapport à la chirurgie ou à la radiothérapie seule. La radiothérapie peut également être utilisée seule quand la chirurgie ne constitue pas une option thérapeutique envisageable.

La radiothérapie a un champ d'applications très large, contre par exemple de nombreuses tumeurs oro-nasales (**Figure 4**), cérébrales, osseuses ou thyroïdiennes, les mastocytomes et les sarcomes des tissus mous. Ces tumeurs peuvent être traitées, selon les cas, avec des protocoles à visée curative ou avec des protocoles palliatifs (quand l'objectif principal est d'améliorer la qualité de vie de l'animal) (2).

Références bibliographiques

1. Leaver D. Treatment delivery equipment. In: Washington C, Leaver D, eds. *Principles and Practice of Radiation Therapy*. St. Louis: Mosby Elsevier, 2010;133-179.
2. LaRue SM and Gordon I. Radiation therapy. In: Withrow SJ, Vail DM, Page RL, eds. *Small Animal Clinical Oncology*. St. Louis: Elsevier Saunders, 2013;180-197.

Prise en charge nutritionnelle du patient cancéreux



■ Cailin Heinze, Dr Vétérinaire, MS, Dipl. ACVN

Ecole de Médecine Vétérinaire Cummings, Université de Tufts, Massachusetts, Etats-Unis.

Après l'obtention de son diplôme à l'Ecole de Médecine Vétérinaire de l'Université de Pennsylvanie, le Dr Heinze exerce en médecine des petits animaux pendant trois ans sur la côte Est des Etats-Unis. Elle effectue ensuite un résidanat en Nutrition et obtient un Master en Biologie Nutritionnelle à l'Université de Davis en Californie. Elle est actuellement maître de conférences à Tufts, où elle est impliquée dans l'enseignement théorique et pratique, la recherche et l'exercice clinique. Les pathologies rénales, les lipides et la nutrition des patients cancéreux sont ses centres d'intérêt professionnels.

■ Introduction

Beaucoup de gens pensent spontanément que la nutrition joue un rôle dans la prévention, le développement et le traitement du cancer. Les viandes rouges et transformées ont été incriminées dans le développement de certains cancers, alors que les brocolis, le thé vert et les baies aideraient, au contraire, à prévenir les cancers. De nombreux aliments et régimes sont présentés comme essentiels pour le traitement du cancer chez l'Homme comme chez les animaux. Des centaines de compléments alimentaires sont vendus avec la promesse infondée de posséder des vertus anti-tumorales. Il n'est donc pas surprenant que de

nombreux propriétaires d'animaux traités pour des cancers soient intéressés par les bénéfices potentiels d'une modification du régime alimentaire. Certains propriétaires accusent un aliment d'être à l'origine du cancer de leur animal, tandis que d'autres souhaitent préparer eux-mêmes les repas de leur animal pour avoir le sentiment de contribuer activement à son traitement. Beaucoup de propriétaires choisissent de modifier ou de compléter l'alimentation de leur animal dans l'espoir que ces changements amélioreront la survie ou aideront à guérir leur animal.

Malgré la quantité d'informations accessibles au public – livres, magazines et internet – vantant les mérites de divers nutriments, aliments ou suppléments dans le traitement des cancers chez l'Homme et les animaux, peu de données probantes permettent de corroborer l'efficacité des stratégies nutritionnelles couramment suggérées chez les individus cancéreux. Peu d'études ont été publiées sur la nutrition et les nutriments spécifiques lors de cancer chez le chien, et quasiment aucune chez le chat. Ce manque de données tangibles concernant les stratégies nutritionnelles est probablement lié à la complexité et à la diversité des cancers, ainsi qu'à la difficulté de concevoir et de mettre en œuvre des études cliniques pour évaluer ces stratégies.

D'après les preuves actuelles, les objectifs nutritionnels les plus importants pour les chiens et les chats cancéreux sont de garantir un apport énergétique suffisant pour maintenir le poids et préserver la masse musculaire (*Figure 1*), et de veiller à ce que tous les besoins en nutriments essentiels soient satisfaits. Si beaucoup de propriétaires ressentent le besoin de changer l'alimentation de leur animal après un diagnostic de cancer, il est important de souligner que les modifications nutritionnelles peuvent n'avoir aucun effet bénéfique, et qu'il n'y a absolument

POINTS CLÉS

- Il y a peu de données probantes permettant de corroborer l'efficacité des stratégies nutritionnelles couramment suggérées pour les animaux atteints de cancer. Cela est probablement lié à la complexité et à la diversité des cancers ainsi qu'à la difficulté de concevoir et de mettre en œuvre des essais cliniques pour évaluer ces stratégies.
- D'après les preuves actuelles, les objectifs nutritionnels les plus importants pour les animaux cancéreux sont de garantir un apport énergétique suffisant pour maintenir le poids et préserver la masse musculaire, et de veiller à ce que les besoins en nutriments essentiels soient satisfaits.
- L'intérêt des régimes pauvres en glucides lors de cancer n'est pas prouvé, à l'instar des antioxydants. En revanche, la supplémentation en acides gras oméga-3 semble intéressante.

aucune contre-indication à continuer le même aliment, à condition que celui-ci soit correctement cuit, nutritionnellement équilibré (fabriqué par une société reconnue pour ses bonnes pratiques de contrôle qualité) et que l'animal en consomme suffisamment pour maintenir son poids.

■ Types d'aliments

Il n'existe aucun aliment idéal pour les chiens et chats atteints de cancer, ni aucune preuve qu'un aliment industriel spécifique soit meilleur ou moins bon qu'une ration ménagère particulière pour l'animal cancéreux en général. Les besoins énergétiques et nutritionnels peuvent aussi bien être satisfaits avec un aliment industriel qu'avec une ration ménagère, voire un mélange des deux, mais la ration ménagère demande plus d'organisation et d'investissement de la part du propriétaire pour garantir un bon équilibre nutritionnel. Plusieurs études ont indiqué que la grande majorité des recettes facilement accessibles (dans les livres de vulgarisation, les ouvrages vétérinaires et sur les sites internet) élaborées pour les chiens et chats sains, ou atteints de cancer ou autres pathologies graves, ne respectent aucune recommandation nutritionnelle établie (1-3). En outre, même avec la recette la mieux équilibrée sur le plan nutritionnel, il est important de préparer la ration conformément aux instructions, car les propriétaires (86 % dans une étude) modifient ou substituent souvent des ingrédients, ce qui peut fortement altérer le profil nutritionnel de la ration finale (4). Les propriétaires intéressés par un régime ménager doivent idéalement travailler avec un nutritionniste certifié* pour veiller à ce que la recette soit nutritionnellement adaptée et optimisée pour répondre aux besoins particuliers de l'animal.

Un grand nombre de publications accessibles au public et un petit nombre de vétérinaires recommandent les aliments crus – industriels ou ménagers – pour les animaux atteints de cancer. L'idée étant de proposer une alimentation qui serait adaptée à l'évolution des chiens et des chats et ce type d'aliment semblerait offrir le meilleur soutien nutritionnel pour un animal cancéreux. Le principal problème rencontré avec cette stratégie est le risque élevé de contaminations bactériennes des aliments crus, aussi bien préparés que ménagers (5). Si les chiens et les chats sains peuvent se montrer plus résistants que l'Homme aux intoxications alimentaires, les altérations du système immunitaire associées aux cancers – potentiellement aggravées par des immunosuppresseurs utilisés dans leur traitement – exposent les animaux cancéreux à un danger réel d'infection grave. La majorité des défenseurs de l'alimentation crue minimisent ces risques et laissent entendre

* Voir www.acvn.org ou www.esvcn.eu/college.



© Craig Datz

Figure 1. La surveillance du poids, de l'état corporel et de la masse musculaire est capitale afin de vérifier que les besoins nutritionnels sont satisfaits.

que le problème serait identique avec les aliments préparés. Cependant, plus d'une douzaine de rappels d'aliments préparés (et friandises) crus ont été enregistrés pour cause de contamination bactérienne aux Etats-Unis en 2015, contre un seul rappel d'aliment préparé cuit pour le même motif. Une vaste étude a montré que sur 196 échantillons d'aliments crus testés, 15 et 32 se sont révélés respectivement contaminés par *Salmonella* et *Listeria* (6). Le risque est similaire pour la préparation des rations ménagères crues, car la viande vendue pour la consommation humaine est régulièrement rappelée pour cause de contamination bactérienne. Certaines études auprès de consommateurs mentionnent que la majorité des viandes crues de poulet, dinde et porc achetées dans les magasins d'alimentation est contaminée par des bactéries potentiellement pathogènes (7). Les propriétaires doivent être clairement informés des risques associés à la consommation de viande crue (pour leurs animaux comme pour leur famille) et fortement encouragés à donner des aliments préparés correctement cuits, ou opter pour une cuisson à cœur de tous les produits d'origine animale.

■ Maintien de l'état corporel

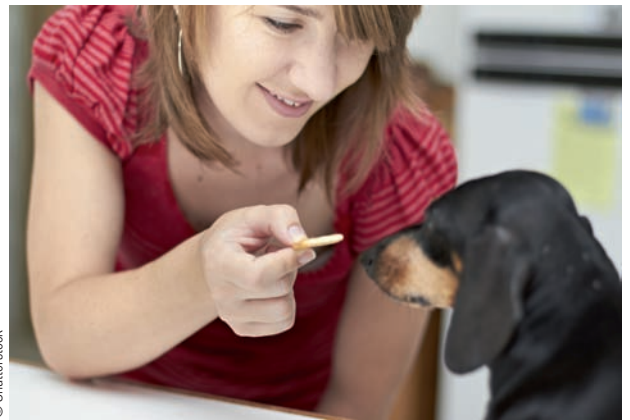
Le maintien d'un état corporel optimal pendant le traitement anti-cancéreux peut être important pour garantir le meilleur pronostic. Bien que certaines sources indiquent que les animaux cancéreux ont des besoins énergétiques supérieurs à la normale, cela n'est pas toujours observé. Les études menées chez des chiens atteints de différents cancers ont montré des besoins énergétiques inférieurs, équivalents ou supérieurs à ceux des chiens

sains (8,9,10). Ainsi, il est préférable de traiter chaque animal comme un cas particulier et d'adapter l'apport énergétique afin de maintenir un état corporel adéquat.

Si l'obésité a été associée au développement du cancer, voire à une aggravation du pronostic de certains cancers chez l'Homme, une corrélation semblable n'est pas connue chez le chien ou le chat et on ignore aujourd'hui si le surpoids est un facteur de mauvais pronostic pour les cancers fréquents des animaux. Pour les animaux en surpoids (score corporel > 7/9) entraînant des conséquences sur la qualité de vie ou la mobilité, ou aggravant les facteurs de comorbidité (hyperlipidémie, dysplasie de hanche, par exemple), il peut être bénéfique d'instaurer un programme de réduction pondérale visant à réduire la masse grasse de façon modérée (10-15 % de perte) sans perte de masse musculaire, plutôt que de viser un état corporel idéal. Selon l'auteur, de nombreux chiens prennent du poids au cours du traitement anticancéreux, probablement à cause de l'utilisation de certains médicaments comme la prednisone et d'une baisse d'activité couplée à une consommation accrue de friandises que les propriétaires donnent afin de compenser la tristesse de la situation liée au cancer et à son traitement (**Figure 2**). Ce type de prise de poids n'est vraisemblablement pas bénéfique au chien et risque d'entraîner d'autres problèmes.

Pour les chiens et chats en sous-poids, il est impératif de faire la différence entre une fonte musculaire due au cancer (cachexie), généralement difficile à corriger, et une perte de masse grasse, qui peut mieux répondre à une augmentation de l'apport énergétique. La cachexie et le sous-poids sont assez fréquents chez l'Homme lors de cancer avancé, mais beaucoup moins chez le chien. Une récente étude rétrospective a montré que seulement 6 % des chiens atteints de lymphome étaient en sous-poids, mais la fonte musculaire n'a pas pu être évaluée (11). Les chiens en sous-poids avaient une durée de survie plus courte, comparativement aux animaux de poids normal ou en surpoids.

La perte de poids et de masse musculaire est beaucoup plus fréquente chez les chats cancéreux que chez les chiens, et est associée à une aggravation du pronostic (12). La fonte musculaire généralisée liée à l'âge (sarcopénie) est fréquente chez les chats âgés, de sorte qu'il est parfois difficile de distinguer une fonte musculaire normale d'une cachexie cancéreuse (**Figure 3**). Il est très important d'évaluer le plus tôt possible l'alimentation et l'apport énergétique des animaux montrant une perte de poids ou de muscle, de préférence quand ces changements de composition corporelle sont encore discrets. La consommation



© Shutterstock

Figure 2. De nombreux chiens prennent du poids au cours de leur traitement anticancéreux, à cause de l'excès de friandises données par les propriétaires.

d'aliments riches en protéines et en énergie peut aider à réduire la perte de poids chez un animal ayant bon appétit, pourvu qu'il n'y ait pas de contre-indication médicale à l'utilisation de ces aliments, mais elle risque d'être sans effet chez l'animal dysorexique. Les animaux perdent parfois du poids pendant le traitement pour des raisons indépendantes de l'appétit ou de la maladie elle-même. Les animaux traités par radiothérapie, par exemple, reçoivent une anesthésie quotidienne entraînant de longues périodes de jeûne (avant, pendant ces anesthésies mais également entre celles-ci), le temps nécessaire à une prise énergétique adaptée pouvant être insuffisant (**Figure 4**). L'hospitalisation peut également être une source d'anxiété. Il est donc très important de veiller à ce que ces animaux bénéficient d'assez de temps et d'un environnement propice pour manger (**Figure 5**). Il peut être judicieux de ne retirer la nourriture qu'au milieu de la nuit plutôt que la veille au soir et de réalimenter l'animal dès qu'il est suffisamment réveillé pour manger sans risque. De même, le choix d'aliments hypercaloriques (4 000-5 000 kcal/kg MS) peut se révéler pertinent pour satisfaire les besoins énergétiques avec des volumes réduits. Les quantités journalières doivent être ajustées pour maintenir le poids.

■ Considérations nutritionnelles spécifiques pour les animaux cancéreux

Il est intéressant d'évaluer les principales recommandations nutritionnelles classiquement mises en avant dans la prise en charge des animaux cancéreux.

Glucides

Une des recommandations le plus fréquemment rapportées, sur internet ou dans la communauté vétérinaire, est de limiter au maximum l'apport en glucides, car ils « nourrissent » la tumeur. Nous savons depuis plus de 50 ans que les



Figure 3. Une fonte musculaire généralisée liée à l'âge est fréquente chez les chats âgés, de sorte qu'il est parfois difficile de distinguer une fonte musculaire normale d'une cachexie cancéreuse.

cellules cancéreuses utilisent l'énergie issue de la fermentation anaérobie du glucose en lactate (et non la respiration aérobie comme la majorité des cellules normales) (13). Il a d'ailleurs été décrit que les taux d'insuline et de lactate sont supérieurs chez des chiens souffrant de lymphome par rapport à ceux des chiens sains (14). Il a donc été suggéré qu'une alimentation hypoglycémique pourrait être bénéfique aux chiens et chats cancéreux. Mais aucune étude *in vivo* n'a confirmé cette théorie.

La seule étude publiée sur ce sujet a comparé l'effet de la consommation d'un aliment hyperglycémique (55 % de l'énergie) à celle d'un aliment hypoglycémique (7,5 % de l'énergie) chez des chiens atteints de lymphome. Les résultats ne montrent pas de bénéfice pour l'aliment hypoglycémique en termes de temps de rémission (la survie n'a pas été évaluée et les statistiques n'ont pas été réalisées) ou de couverture énergétique des besoins (15). L'auteur n'a connaissance d'aucune autre étude publiée chez le chien ou le chat. De futurs essais cliniques contrôlés seront encore nécessaires pour mieux évaluer le rôle des glucides alimentaires dans le traitement des cancers des animaux. Malgré le manque actuel de preuve corroborant les bénéfices des aliments hypoglycémiques, les propriétaires et les vétérinaires continuent d'appliquer cette recommandation.

Ce type de régime (défini ici comme contenant moins de 20 % d'énergie d'origine glucidique) est généralement sans danger. Les propriétaires qui souhaitent adopter cette stratégie doivent être aidés dans le choix d'un aliment complet et équilibré. Beaucoup d'aliments en boîte riches en viande et pauvres en glucides (« 95 % de viande » ou « 100 % viande ») ne sont pas formulés pour être consommés de manière exclusive et peuvent donc entraîner des

carences nutritionnelles s'ils sont consommés seuls. Il est essentiel de lire les mentions de l'étiquette pour vérifier que l'aliment a fait l'objet d'études ou qu'il a été formulé pour satisfaire les besoins nutritionnels selon les recommandations nationales ou internationales. Des rations ménagères hypoglycémiques peuvent également être utilisées, mais elles doivent être correctement supplémentées et équilibrées.

Globalement, les aliments hypoglycémiques (à ne pas confondre avec les aliments « sans céréales », qui peuvent être riches en glucides simples) sont généralement assez riches en lipides et en énergie et peuvent entraîner une prise de poids si l'apport calorique n'est pas étroitement surveillé. Une pancréatite (chez le chien) ou des troubles gastro-intestinaux peuvent également s'observer chez les animaux sensibles ; une transition progressive entre l'aliment actuel et le nouvel aliment peut donc être utile. Les aliments hypoglycémiques sont généralement contre-indiqués en cas de maladie rénale, de dysfonctionnement hépatique sévère (signes ou suspicion d'encéphalose hépatique), d'hyperlipidémie et d'urolithiase à urate ou à cystine.

En résumé, si les aliments hypoglycémiques sont bien tolérés, il n'y a pas de preuve qu'ils peuvent être utilisés sans danger chez des individus sains. En revanche, l'intérêt clinique de ce type d'aliments chez l'animal cancéreux n'a pas encore été démontré.

Figure 4. Les animaux traités par radiothérapie reçoivent une anesthésie quotidienne entraînant de longues périodes de jeûne (avant, pendant ces anesthésies mais également entre celles-ci), le temps nécessaire à une prise énergétique adaptée pouvant être insuffisant.





Figure 5. La surveillance de la consommation alimentaire d'un animal hospitalisé est fondamentale.

Protéines/acides aminés

De nombreuses sources recommandent une alimentation hyperprotéique pour les animaux cancéreux. Ces aliments sont souvent appétents, permettent des teneurs réduites en glucides et pourraient théoriquement avoir des effets bénéfiques dans la gestion de la cachexie cancéreuse. Indépendamment de la teneur totale en protéines, de nombreux acides aminés jouent un rôle métabolique important autre que celui de la synthèse protéique. Par exemple, le rôle de la leucine dans le métabolisme cancéreux constitue un sujet de recherche fascinant. Il s'agit d'un acide aminé ramifié, ayant un rôle régulateur dans la synthèse protéique par activation de la voie mTOR (« mammalian Target Of Rapamycin ») qui augmente les synthèses protéiques au sein du muscle. Il a été suggéré que ces effets aideraient à maintenir la masse musculaire sur des modèles murins (animaux âgés) (16) et seraient donc prometteurs dans la prévention de la cachexie. De plus, la voie mTOR est également étudiée pour son rôle supposé dans la carcinogénèse, car elle régule la prolifération et la survie cellulaires, en plus des synthèses protéiques (**Figure 6**). Les facteurs qui stimulent cette voie peuvent contribuer à la carcinogénèse et plusieurs nouvelles molécules et stratégies anti-tumorales ciblent actuellement cette voie. Des rongeurs atteints de tumeurs pancréatiques et supplémentés en leucine ont montré une augmentation de la croissance tumorale (17), supportant la théorie selon laquelle un apport élevé en leucine contribuerait à la carcinogénèse.

Un autre acide aminé souvent évalué est l'arginine, qui (via sa conversion en oxyde nitrique) a démontré des propriétés à la fois pro- et anti-tumorales au niveau moléculaire.

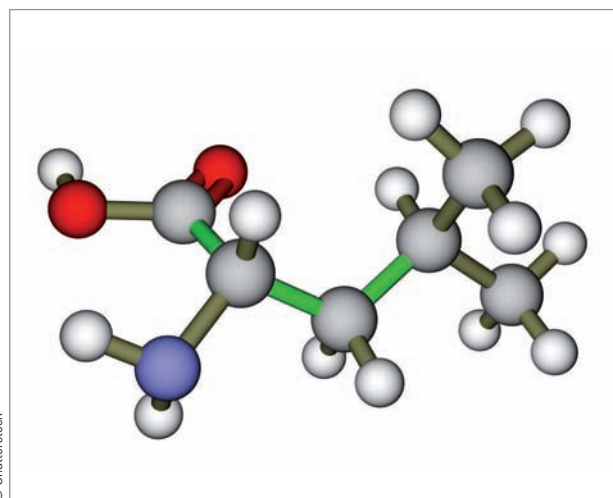


Figure 6. La leucine peut aider à préserver la masse musculaire, mais elle active également une voie cellulaire susceptible d'être impliquée dans la carcinogénèse.

Les données in vivo obtenues chez l'Homme et les animaux atteints de tumeurs ne sont toujours pas concluantes. Une étude (18) réalisée chez des chiens souffrant de lymphome de stade III présumé, mais pas de stade IV, a montré que les animaux nourris avec un aliment supplémenté en arginine et en acides gras oméga-3 avaient des durées de rémission et des temps de survie plus longs que les chiens nourris avec le même aliment non supplémenté. Toutefois, plusieurs aspects de cette étude ont été critiqués, dont l'analyse a posteriori des sous-groupes et la méthode de réalisation du bilan d'extension initial, sans compter que les bénéfices éventuels de l'arginine sont indissociables de ceux des acides gras oméga-3.

En résumé, davantage de données scientifiques sont nécessaires pour proposer des recommandations sur les quantités de protéines et la composition en acides aminés optimaux chez l'Homme ou l'animal atteint d'un cancer. Aujourd'hui, l'apport protéique doit, d'une part, être adapté afin de satisfaire les besoins nutritionnels et, d'autre part, répondre aux autres objectifs nutritionnels fixés par le vétérinaire et le propriétaire.

Lipides

La plupart des recherches menées sur les lipides et le cancer se sont intéressées aux acides gras oméga-3. Il a été démontré que les acides gras polyinsaturés oméga-3 ont des effets anti-inflammatoires dans de nombreuses espèces, dont le chien. Dans les modèles murins, ceux-ci aideraient à réduire la fonte musculaire associée à la cachexie cancéreuse. Ils sont également de plus en plus étudiés pour leur activité anti-tumorale potentielle ; une

supplémentation en oméga-3 peut être proposée aux propriétaires de chien ou chat atteints d'un cancer.

Les deux principales sources d'acides gras oméga-3 sont les végétaux terrestres, les algues et les poissons marins. Les graines de lin sont une excellente source d'acide alpha-linolénique (ALA), un acide gras oméga-3 polyinsaturé. Les deux acides oméga-3 à chaîne longue les plus connus, l'acide docosahexanoïque (DHA) et l'acide éicosapentanoïque (EPA), sont présents dans les algues marines et les poissons des mers froides qui consomment ces algues. Bien que l'ALA puisse théoriquement être converti en EPA puis en DHA par des mécanismes enzymatiques, un pourcentage non négligeable de l'apport alimentaire en ALA est oxydé pour fournir de l'énergie (19) et les taux de conversion chez les mammifères sont généralement faibles. Chez le chat, le taux de conversion de l'ALA en EPA ne serait pas cliniquement significatif.

Malgré l'enthousiasme relevé sur internet vis-à-vis de l'ALA, la littérature reste ambiguë sur les bénéfices de cet acide gras lors d'affections tumorales. Les recherches menées sur les cancers du sein et de la prostate chez l'Homme, principalement des études de corrélation, ont montré des associations à la fois positives et négatives entre l'apport d'ALA, sa concentration tissulaire et le cancer.

Les preuves des bénéfices potentiels de l'EPA, et surtout du DHA, sont plus marquées chez l'Homme et les modèles animaux, bien qu'elles ne soient pas assez probantes pour que la supplémentation soit admise comme une norme de soins en oncologie humaine. De nombreuses études sont actuellement en cours pour identifier plus précisément les effets anti-tumoraux potentiels des acides gras oméga-3 à longue chaîne chez l'Homme et les animaux, ainsi que pour déterminer les doses permettant d'optimiser ces effets in vivo.

Une seule étude avec groupe contrôle a évalué l'effet d'un aliment riche en EPA et DHA sur l'évolution de chiens cancéreux (18). Cette étude n'a pas montré d'amélioration des durées de rémission ou du temps de survie, mais l'augmentation des concentrations sériques de DHA a été associée à une augmentation de la survie, uniquement chez les chiens en stade 3.

Malgré le manque de données corroborant l'intérêt d'une supplémentation en EPA et en DHA chez les animaux cancéreux et l'absence de détermination d'une dose adaptée, l'ensemble de la littérature humaine et animale s'accorde sur un possible bénéfice, suggérant donc la

mise en place d'un régime riche en EPA et DHA ou d'une supplémentation des aliments préparés pauvres en oméga-3 avec ces acides gras. Bien que les doses adaptées restent à déterminer, l'auteur propose de débiter par une dose journalière totale d'environ 300 mg d'EPA et DHA (1 gélule d'huile de poisson de concentration standard) pour 4,5 kg de poids vif. Il existe actuellement très peu de données sur le bénéfice d'une supplémentation en huile de lin (ALA) comme source d'acides gras oméga-3 chez le chien cancéreux. Elle ne doit, en revanche, pas être utilisée chez le chat. Des effets indésirables peuvent s'observer en cas d'un dépassement de dose, mais cette limite supérieure reste assez mal définie (20).

Antioxydants

La supplémentation en antioxydants est controversée chez les individus cancéreux, aussi bien chez l'Homme que chez l'animal. Il a été démontré que certains antioxydants peuvent aider à prévenir certains types de cancers, mais ils peuvent également augmenter le risque de développement de certains cancers (le bêta-carotène pour le cancer du poumon, par exemple). Les études menées chez l'Homme sur des cas de tumeurs ont montré que les suppléments riches en antioxydants avaient des effets variables, certains bénéfiques, d'autres non observables, et enfin d'autres délétères. Les recommandations courantes chez l'Homme indiquent qu'il faut éviter de supplémenter en antioxydants pendant les premiers jours d'une chimiothérapie et pendant toute la durée d'une radiothérapie. Ces recommandations s'appliquent aux suppléments d'antioxydants et non aux antioxydants naturellement présents dans les denrées alimentaires (ou les aliments préparés pour animaux).

Figure 7. Les sondes naso-œsophagiennes sont faciles à poser chez l'animal vigile et peuvent s'utiliser avec des aliments liquides chez les animaux hospitalisés nécessitant un soutien nutritionnel à court terme.



© Rene Déréfit

L'auteur recommande évidemment d'éviter toute supplémentation riche en antioxydants pendant le traitement du cancer par chimiothérapie ou radiothérapie.

■ Nutrition assistée

Pour les animaux dont l'ingestion énergétique est inférieure aux besoins estimés (hyporexie ou anorexie), un soutien nutritionnel plus agressif peut être nécessaire. Les médicaments orexigènes tels que la mirtazapine (3,75-30 mg/chien VO toutes les 24 h ; 1,88 mg/chat VO toutes les 48 h), la cyproheptadine (1-2 mg/chat VO toutes les 12 à 24 h), ou les corticoïdes peuvent être envisagés (hors AMM), selon l'individu. Le risque d'interactions médicamenteuses est à prendre en compte tout en gardant à l'esprit que les stimulants de l'appétit permettent rarement aux animaux qui mangent très peu de consommer la totalité de leurs besoins énergétiques quotidiens. L'utilisation de ces médicaments ne fait pas l'objet de cet article et ne sera pas traitée, bien qu'elle mérite une discussion plus approfondie.

Certains animaux cancéreux (présentant des tumeurs buccales, par exemple) peuvent nécessiter une nutrition assistée par sonde alimentaire pour conserver un poids corporel correct. Les sondes alimentaires doivent être posées de manière précoce, afin d'anticiper et de prévenir un amaigrissement, dès lors que l'animal présente une baisse de l'appétit ou une perte de poids plus facilement réversible que lors d'états plus avancés. Les sondes naso-œsophagiennes peuvent s'utiliser avec des aliments liquides chez les animaux hospitalisés nécessitant un soutien nutritionnel à

court terme (**Figure 7**). Les sondes œsophagiennes peuvent être posées facilement chez la plupart des chiens et des chats et ont l'avantage d'entraîner peu de complications et un retrait facile en cas de problème ou lorsqu'elles ne sont plus nécessaires. Les sondes gastriques peuvent être utiles pour un soutien à long terme, mais nécessitent une anesthésie plus longue avec un risque plus élevé de complications, en particulier si la sonde est retirée accidentellement avant que l'orifice de gastrostomie ne soit étanche. D'un point de vue éthique, il est préférable d'utiliser ces sondes quand la qualité de vie, en dehors de l'appétit, est jugée acceptable, ou quand le soutien nutritionnel est censé être temporaire (radiomucite buccale, par exemple).

■ Conclusion

Les preuves scientifiques actuelles suggèrent de nourrir les animaux cancéreux avec des aliments préparés ou des rations ménagères formulées répondant à la fois aux besoins énergétiques et aux besoins en nutriments essentiels. Il n'existe pas « d'aliment anticancéreux magique », contrairement à ce qu'affirment certains. Les aliments hypoglycémiques n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité. Une supplémentation en EPA et DHA semble intéressante. Celle en arginine reste une question équivoque. La supplémentation en antioxydants est controversée et il est probablement préférable d'éviter tout apport exogène, en dehors des antioxydants contenus dans les aliments équilibrés, notamment pendant une chimiothérapie ou une radiothérapie. Certains animaux peuvent nécessiter une nutrition assistée pour conserver un poids et un état corporels optimaux.

Références bibliographiques

1. Heinze CR, Gomez FC, Freeman LM. Assessment of commercial diets and recipes for home-prepared diets recommended for dogs with cancer. *J Am Vet Med Assoc* 2012;241:1453-1460.
2. Larsen JA, Parks EM, Heinze CR, et al. Evaluation of recipes for home-prepared diets for dogs and cats with chronic kidney disease. *J Am Vet Med Assoc* 2012;240:532-538.
3. Stockman J, Fascetti AJ, Kass PH, et al. Evaluation of recipes of home-prepared maintenance diets for dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2013;242:1500-1505.
4. Johnson LN, Linder DE, Heinze CR, et al. Evaluation of owner experiences and adherence to home-cooked diet recipes for dogs. *J Small Anim Pract* 2016;57:23-27.
5. Freeman LM, Chandler ML, Hamper BA, et al. Current knowledge about the risks and benefits of raw meat-based diets for dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 2013;243:1549-1558.
6. www.fda.gov/AnimalVeterinary/ResourcesforYou/AnimalHealthLiteracy/ucm373757.htm. Accessed May 18th 2016.
7. www.consumerreports.org/cro/magazine/2013/01/what-s-in-that-pork/index.htm. Accessed May 18th 2016.
8. Ogilvie GK, Walters LM, Fettman MJ, et al. Energy expenditure in dogs with lymphoma fed two specialized diets. *Cancer* 1993;71:3146-3152.
9. Ogilvie GK, Walters LM, Salman MD, et al. Resting energy expenditure in dogs with non-hematopoietic malignancies before and after excision of tumors. *Am J Vet Res* 1996;57:1463-1467.
10. Mazzaferro EM, Hackett TB, Stein TP, et al. Metabolic alterations in dogs with osteosarcoma. *Am J Vet Res* 2001;62:1234-1239.
11. Romano FR, Heinze CR, Barber LG, et al. Association between body condition score and cancer prognosis in dogs with lymphoma and osteosarcoma. *J Vet Intern Med* 2016;30:1179-1186.
12. Krick EL, Moore RH, Cohen RB, et al. Prognostic significance of weight changes during treatment of feline lymphoma. *J Feline Med Surg* 2011;13:976-983.
13. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956;123:309-314.
14. Vail DM, Ogilvie GK, Wheeler SL, et al. Alterations in carbohydrate metabolism in canine lymphoma. *J Vet Intern Med* 1990;4:8-11.
15. Ogilvie GK, Walters LM, Fettman MJ, et al. Energy expenditure in dogs with lymphoma fed two specialized diets. *Cancer* 1993;71:3146-3152.
16. Rieu I, Balage M, Sornet C, et al. Increased availability of leucine with leucine-rich whey proteins improves postprandial muscle protein synthesis in aging rats. *Nutrition* 2007;23:323-331.
17. Liu KA, Lashinger LM, Rasmussen AJ, et al. Leucine supplementation differentially enhances pancreatic cancer growth in lean and overweight mice. *Cancer Metab* 2014;2:6.
18. Ogilvie GK, Fettman MJ, Mallinckrodt CH, et al. Effect of fish oil, arginine, and doxorubicin chemotherapy on remission and survival time for dogs with lymphoma: a double-blind, randomized placebo-controlled study. *Cancer* 2000;88:1916-1928.
19. Cunnane SC, Ryan MA, Nadeau CR, et al. Why is carbon from some polyunsaturates extensively recycled into lipid synthesis? *Lipids* 2003;38:477-484.
20. Lenox CE, Bauer JE. Potential adverse effects of omega-3 fatty acids in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 2013;27:217-226.

LA PERFORMANCE PAR L'INNOVATION & LA PRÉCISION NUTRITIONNELLE

La précision est dans notre ADN. La connaissance des besoins nutritionnels du chat et du chien est à la source de notre innovation produit. Ensemble avec des équipes vétérinaires du monde entier, nous partageons la même passion pour la santé des animaux de compagnie.

royalcanin.com



INCREDIBLE IN EVERY DETAIL

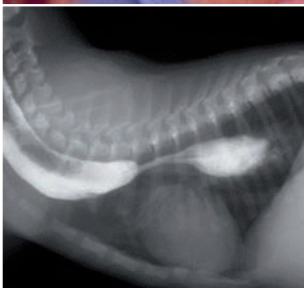
VETERINARY focus

La revue internationale du vétérinaire spécialiste des animaux de compagnie

DANS NOTRE PROCHAIN NUMÉRO...

Le prochain *Veterinary Focus* sera consacré à la gastroentérologie :

- Lymphome et maladies de l'intestin grêle chez le chat**
Suliman Al-Ghazlat et Christian Ericksson, Etats-Unis
- Comment j'aborde... La diarrhée chronique chez le chat**
Craig Webb, Etats-Unis
- L'œsophagite féline**
Toshihiro Watari, Japon
- Les sondes d'alimentation chez le chien**
Joris Robben et Chiara Valtolina, Pays-Bas
- Les entéropathies exsudatives**
Rance Sellon, Etats-Unis
- Les régimes hypolipidiques lors de pancréatite canine**
Craig Datz et Melinda Wood, Etats-Unis
- Prévalence des signes digestifs chroniques chez le chat**
Emi Saito et Silke Kleinhenz, Etats-Unis
- Endoscopie digestive chez le chien**
Olivier Dossin et Franck Jolivet, France



© Craig Webb

© Sara Wennogle, CSU

© Rance Sellon

© Toshihiro Watari



PAS DE TEMPS À PERDRE. FAITES LE BON CHOIX.



ACCÉLÉREZ LEUR RÉTABLISSEMENT*

avec la première gamme spécialement conçue pour la réalimentation par sonde.

*Les animaux insuffisamment nourris pendant l'hospitalisation mettent plus longtemps à récupérer et ont un taux de survie plus faible.