



HAL
open science

Évaluation prospective par scanner de perfusion de la réponse des tumeurs nasales canines au traitement par radiothérapie

Camille Lazzarotto

► **To cite this version:**

Camille Lazzarotto. Évaluation prospective par scanner de perfusion de la réponse des tumeurs nasales canines au traitement par radiothérapie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04769595

HAL Id: dumas-04769595

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04769595v1>

Submitted on 6 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ANNEE 2024 - Thèse n° 49

ÉVALUATION PROSPECTIVE PAR SCANNER DE PERFUSION DE LA RÉPONSE DES TUMEURS NASALES CANINES AU TRAITEMENT PAR RADIOTHÉRAPIE

THÈSE

Pour l'obtention du diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant
L'UFR de Médecine de l'Université de Nantes

Le **06 septembre 2024**

Par

Camille LAZZAROTTO

Sous la direction de
Nora BOUHSINA

Président du jury : Monsieur Stéphane SUPIOT, Professeur à la faculté de médecine de Nantes

Membres du jury : Madame Nora BOUHSINA, Maître de Conférences à Oniris VetAgroBio

Madame Catherine IBISCH, Maître de Conférences à Oniris VetAgroBio

Membres invités : Madame Mélanie DORE, Spécialiste ORL et Onco-dermatologie

Monsieur Laurent MARESCAUX, Vétérinaire Spécialiste en imagerie médicale

ANNEE 2024 - Thèse n° 49

ÉVALUATION PROSPECTIVE PAR SCANNER DE PERFUSION DE LA RÉPONSE DES TUMEURS NASALES CANINES AU TRAITEMENT PAR RADIOTHÉRAPIE

THÈSE

Pour l'obtention du diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant
L'UFR de Médecine de l'Université de Nantes

Le **06 septembre 2024**

Par

Camille LAZZAROTTO

Sous la direction de
Nora BOUHSINA

Président du jury : Monsieur Stéphane SUPIOT, Professeur à la faculté de médecine de Nantes

Membres du jury : Madame Nora BOUHSINA, Maître de Conférences à Oniris VetAgroBio

Madame Catherine IBISCH, Maître de Conférences à Oniris VetAgroBio

Membres invités : Madame Mélanie DORE, Spécialiste ORL et Onco-dermatologie

Monsieur Laurent MARESCAUX, Vétérinaire Spécialiste en imagerie médicale

La reproduction d'extraits de cette thèse est autorisée avec mention de la source. Toute reproduction partielle doit être fidèle au texte utilisé. Cette thèse devra donc être citée en incluant les éléments bibliographiques suivants :

- Nom et prénoms de l'auteur : Lazzarotto Camille
- Année de soutenance : 2024
- Titre de la thèse : Évaluation prospective par scanner de perfusion de la réponse des tumeurs nasales canines au traitement par radiothérapie
- Intitulé du diplôme : Thèse de doctorat vétérinaire
- Université de soutenance : Faculté de Médecine de Nantes.
- École de soutenance : Oniris - VetAgroBio Nantes - École Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de L'alimentation Nantes Atlantique
- Nombre de pages : 143 pages

LISTE DES ENSEIGNANTS

Département BPSA Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment		
Responsable : Emmanuel JAFFRES – Adjointe : Frédérique NGUYEN		
Pharmacologie et Toxicologie	Jean-Claude DESFONTIS (Pr) Yassine MALLEM (Pr) Hervé POULIQUEN (Pr)	Antoine ROSTANG (MC) Meg-Anne MORICEAU (CERC) Martine KAMMERER (Pr émérite) Marc GOGNY (Pr émérite)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Jean-Marie BACH (Pr) Lionel MARTIGNAT (Pr) Julie HERVE (MC HDR) Grégoire MIGNOT (MC)	Solenn GAVAUD (CERC)
Histologie et anatomie pathologique	Marie-Anne COLLE (Pr) Jérôme ABADIE (MC)	Laetitia JAILLARDON (MC) Frédérique NGUYEN (MC)
Biochimie alimentaire industrielle	Carole PROST (Pr) Joëlle GRUA (MC)	Clément CATANEO (MC) Alix KHALIL (MC) Laurent LE THUAUT (MC)
Microbiotech	Hervé PREVOST (Pr) Géraldine BOUE (MC) Nabila HADDAD (MC) Emmanuel JAFFRES (MC)	Mathilde MOSSER (MC) Boris MISERY (MC) Raouf TAREB (MC) Quentin PRUVOST (CEC)
PACENV = VET1	Eléonore BOUGUYON (PRAG) Nicolas BROSSAUD (PRAG)	Charlotte MOCQUARD (PRAG) Aurore CALVEL (PRAG)
Département SAESP Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique		
Responsable : Raphaël GUATTEO – Adjoint : Jean-Michel CAPPELIER		
Élevage, nutrition et santé des animaux domestiques	Nathalie BAREILLE (Pr) François BEAUDEAU (Pr) Christine FOURICHON (Pr)	Juan Manuel ARIZA CHACON (MC) Ségolène CALVEZ 5(Pr) Aurélien MADOUASSE (MC) Nora NAVARRO-GONZALES (MC)
Infectiologie	Alain CHAUVIN (Pr) Emmanuelle MOREAU (Pr) Nathalie RUVOEN-CLOUET (Pr) Pauline MAISONNASSE (CERC)	Albert AGOULON (MC) Suzanne BASTIAN (MC) Léa LOISEL (AERC) Kenny OBERLE (MC) Nadine RAVINET (MC)
Médecine des animaux d'élevage	Catherine BELLOC (Pr) Christophe CHARTIER (Pr émérite) Raphaël GUATTEO (Pr) Anne RELUN (MC)	Sébastien ASSIE (MC) Isabelle BREYTON (MC) Mily LEBLANC MARIDOR (MC) Maud ROUAULT (AERC)
Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel CAPPELIER (Pr) Louis DELAUNAY (CERC) Bruno LE BIZEC (Pr) Marie-France PILET (Pr)	Sofia STRUBBIA (MC)

Département DSC Sciences cliniques		
Responsable : Catherine IBISCH – Adjoint : Marion FUSELLIER		
Anatomie comparée	Eric BETTI (MC) Claude GUINTARD (MC) Margarida RIBEIRO DA SILVA NEUNLIST (MC Stagiaire)	
Pathologie chirurgicale et anesthésiologie	Eric AGUADO (Pr) Olivier GAUTHIER (Pr) Eric GOYENVALLE (MC HDR)	Pierre MAITRE (MC) Caroline TESSIER (MC) Gwénola TOUZOT-JOURDE (MC) Claire DEFOURMSTRAUX (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Jacques GUILLOT (Pr) Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass)	Sabrina VIEU (AERC) Maria Dolores SANCHEZ (AERC)
Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire	Anne COUROUCE (Pr) Jack-Yves DESCHAMPS (Pr) Françoise ROUX (Pr) Juan HERNANDEZ-RODRIGUEZ (Pr Ass) Nora BOUHSINA (MC)	Nicolas CHOUIN (MC) Amandine DRUT (MC) Marion FUSELLIER-TESSON (Pr) Catherine IBISCH (MC) Aurélia LEROUX (MC) Odile SENECAT (MC)
Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Jean-François BRUYAS (Pr) François FIENI (Pr)	Djemil BENCHARIF (Pr) Lamia BRIAND (Pr)
Département GPA Génie des procédés alimentaires		
Responsable : Sébastien CURET-PLOQUIN – Adjointe : Vanessa JURY		
Lionel BOILLEREAUX (Pr) Sébastien CURET-PLOQUIN (Pr) Marie DE LAMBALLERIE (Pr) Francine FAYOLLE (Pr) Michel HAVET (Pr)	Alain LEBAIL (Pr) Olivier ROUAUD (Pr) Kévin CROUVISIER-URION (MC) Vanessa JURY (Pr) Emilie KORBEL (MC)	Jean-Yves MONTEAU (MC HDR) Eve-Anne NORWOOD (MC) Raphaël PORYLES (MC) Laurence POTTIER (MC) Cyril TOUBLANC (MC)
PAC-ING	Cyril Gaillard (PCEA)	
Département MSC Management, statistiques et communication		
Responsable : Samira ROUSSELIERE – Adjointe : Véronique CARIOU		
Mathématiques, statistiques, informatique	El Mostafa QANNARI (Pr émérite) Chantal THORIN (Pr Ag) Evelyne VIGNEAU (Pr) Jean-Michel GALHARRET (MC stagiaire)	Véronique CARIOU (Pr) Benjamin MAHIEU (MC) Michel SEMENOU (MC)
Economie, gestion, législation	Jean-Marc FERRANDI (Pr) Pascal BARILLOT (MC) Ibrahima BARRY (MC) Florence BEAUGRAND (MC)	Sibylle DUCHAINE (MC) Sonia MAHJOUB (MC) Samira ROUSSELIERE (MC) Christophe PAPINEAU (Ens. Cont.)
Langues et communication	Marc BRIDOU (PLPA) David GUYLER (Ens. Cont.) Nathalie GOODENOUGH (PCEA) Patricia JOSSE (Ens. Cont.)	Shaun MEEHAN (Ens. Cont.) Linda MORRIS (PCEA) Ian NICHOLSON (ENS. Cont.)

Pr Ag : Professeur Agrégé, Pr : Professeur, MC : Maître de Conférence, MCC : MC contractuel,
 PLPA : Professeur Lycée Professionnel Agricole, PCEA : Professeur Certifié Enseignement Agricole,
 HDR : Habilité à Diriger des Recherches, CERC : Chargé d'Enseignement et de Recherche Contractuel,
 Ens. Cont. : Enseignant Contractuel

REMERCIEMENTS

À l'ensemble des membres du jury,

Au président du jury, Monsieur Stéphane SUPIOT,
Professeur à la faculté de médecine de Nantes,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.
Sincères remerciements.

À Madame Nora BOUHSINA,
Maître de Conférence à Oniris VetAgroBio,

Pour m'avoir fait l'honneur de me confier ce travail riche de nouvelles connaissances.
Je vous remercie d'avoir répondu tant que possible à tous mes questionnements et pour
votre gentillesse.
Mes remerciements les plus sincères.

À Madame Catherine IBISCH,
Maître de Conférence à Oniris VetAgroBio,

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse en qualité d'assesseur.
Sincères remerciements.

Aux membres invités, Mélanie DORE et Laurent MARESCAUX,

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à la soutenance de ma thèse, et ainsi pouvoir
échanger ensemble à ce sujet.
Sincères remerciements.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS.....	4
REMERCIEMENTS	7
LISTE DES FIGURES	13
LISTE DES TABLEAUX.....	16
LISTE DES ANNEXES	17
LISTE DES ABREVIATIONS	18
INTRODUCTION	19

PARTIE I : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Présentation des tumeurs nasales canines.....	20
A. Rappels anatomiques et physiologiques des cavités nasales	20
B. Définition et signalement des tumeurs nasales.....	26
C. Pathologie et comportement tumoral.....	27
D. Présentation clinique	29
E. Diagnostic et classification.....	30
1. Examen d'imagerie.....	31
a) Radiographie.....	31
b) Imagerie en coupe.....	33
2. Biopsie.....	35
3. Classification	36
F. Approche thérapeutique	40
1. La radiothérapie.....	41
a) La radiothérapie théorique	41
(1) Définition.....	41
(2) Caractéristiques des radiations ionisantes	41
(3) Techniques d'application.....	42
(4) Indications	43
(5) Application aux traitements en radiothérapie externe.....	43
(a) Définition et construction des volumes :	44
(b) En pratique	45
(6) L'évolution des techniques.....	46
b) Traitement de choix des tumeurs nasales.....	47

(1) Radiothérapie curative.....	47
(2) Radiothérapie palliative	47
(3) Les effets secondaires.....	48
2. La chirurgie : traitement unique ou combiné.....	50
3. La chimiothérapie comme monothérapie ou adjuvant à la radiothérapie.....	51
4. Amélioration des approches thérapeutiques	52
G. Facteurs pronostiques	54
H. Synthèse des possibilités thérapeutiques.....	56
II. Les scanners de perfusion, vers une évaluation, un suivi et une adaptation au traitement.....	57
A. Contextualisation	57
B. Définitions	58
C. Approche technique du scanner de perfusion	59
1. Présentation et exigences techniques	59
2. Chronologie d'acquisition des images	60
3. Les techniques d'analyse	60
a) Analyse à un compartiment.....	60
b) Analyse à deux compartiments	61
c) Déconvolution	61
4. Obtention des paramètres de perfusion	61
5. Interprétation clinique	62
a) Analyse qualitative	62
b) Analyse quantitative	62
D. Utilisation du scanner de perfusion en médecine humaine	63
1. Présentation et définition de l'angiogénèse	63
2. Caractérisation de la lésion	65
3. Pronostic et prédiction de la réponse	66
4. Analyse du volume tumoral	67
5. Monitoring du traitement et contrôle loco-régional.....	68
6. Hypoxie tumorale.....	69
a) Définition	69
b) Ses rôles	70
c) Ses conséquences	71
E. Utilisation des scanners de perfusion en médecine vétérinaire	72
1. Une application possible en médecine vétérinaire.....	72

2.	Exploitation des données dans le cadre d'un traitement par radiothérapie	73
a)	Variation des paramètres de perfusion	73
b)	Variation du volume tumoral	74
F.	Avantages et limites du scanner de perfusion	75
1.	Les avantages	75
2.	Les limites	75
G.	Synthèse sur l'utilisation des scanners de perfusion	76

PARTIE II : ÉTUDE EXPERIMENTALE

I.	Matériels et méthodes	77
A.	Objectifs	77
B.	Matériels et méthodes	77
1.	Sélection des cas	77
2.	Données cliniques	78
3.	Protocoles et acquisitions	78
a)	Protocole de l'étude	78
b)	Acquisitions des images	79
c)	Protocole de radiothérapie	82
4.	Obtention des données sur séquences classiques et séquences de perfusion	83
a)	Paramètres sur séquences classiques	83
(1)	Fenêtrage en tomодensitométrie	83
(2)	Obtention des mesures tumorales	85
b)	Paramètres sur séquence de perfusion	89
II.	Analyse statistique et résultats	93
A.	Analyse statistique	93
B.	Résultats	93
1.	Données démographiques et données cliniques des patients	93
2.	Présentation générale des premiers résultats	94
3.	Valeurs à l'admission selon le type histologique tumoral	95
4.	Étude longitudinale	95
a)	Profil des courbes des sarcomes	95
b)	Profil des courbes du carcinome	98
c)	Profil des courbes des protocoles incomplets	99
d)	Profil des courbes du chien non inclus	100

e) Comparaison des profils de courbe.....	100
(1) Les sarcomes	100
(2) Tumeurs épithéliales.....	104
5. Étude cartographique	109
6. Taux de survie ou perte de vue	110
III. Discussion	110
A. Valeurs initiales du volume tumoral	110
B. Intérêt des valeurs initiales de perfusion.....	110
C. Le scanner en séquence classique ou de perfusion comme monitoring tumoral .	112
1. Intérêt de séquence de perfusion comme monitoring	112
2. Suivi du volume tumoral	113
D. La perfusion comme outil complémentaire	113
E. Hétérogénéité tumorale	114
F. Limites de l'étude et perspectives.....	114
 CONCLUSION.....	 116
BIBLIOGRAPHIE.....	118
ANNEXES	134
PERMIS D'IMPRIMER.....	142

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Images tomodensitométriques rendues en volume tridimensionnel du crâne d'un chien. A : vue latérale ; B : vue dorsale ; C : vue ventrale (Crédit personnel)	21
Figure 2 : Radiographie des cavités nasales d'un chien. A1 : vue latérale, B1 : vue ventro-dorsale, (Thrall Donald E., Robertson Ian D. 2016)	22
Figure 3 : Cornets nasaux chez un chien dolichocéphale, vue oblique (Micheau et Hoa 2024)	23
Figure 4 : Méats nasaux chez un chien dolichocéphale cornets nasaux, coupe transverse, coupe A plus rostrale à la coupe B (Micheau et Hoa 2024)	23
Figure 5 : Vue latérale de la cavité nasale d'un Golden Retriever de 8 ans (Thrall Donald E., Robertson Ian D. 2016)	24
Figure 6 : Cavité nasale chez un chien dolichocéphale, vue oblique (Micheau et Hoa 2024)	24
Figure 7 : Images tomodensitométriques transversales de la cavité nasale d'un chien dolichocéphale de 2 ans (STIM Oniris).....	25
Figure 8 : Reconstruction parasagittale par scanner des cavités nasales d'un chien (STIM Oniris).....	26
Figure 9 : Reconstruction dorsale par scanner des cavités nasales d'un chien (STIM Oniris)	26
Figure 10 : Radiographies nasale chez un chien (Thrall Donald E., Robertson Ian D. 2016).	32
Figure 11 : Radiographie ventro-dorsale, bouche ouverte, de la cavité nasale d'un chien atteint d'une tumeur nasale (Thrall 2018)	32
Figure 12 : Images de tomodensitométrie transversale d'un chien atteint d'une tumeur nasale maligne. Érosion du vomer avec extension de la tumeur vers la cavité nasale droite (Thrall 2018).	34
Figure 13 : Images de tomodensitométrie transversale d'un chien atteint d'une tumeur nasale maligne. Extension dans la fosse ptérygo-palatine gauche, à travers la ligne médiane jusqu'à la cavité nasale droite et dans le nasopharynx (Thrall 2018).....	34
Figure 14 : Images de tomodensitométrie transversale d'un chien atteint d'une tumeur nasale maligne. Érosion de la voûte crânienne avec extension intracrânienne (Thrall 2018).	35
Figure 15 : Principaux types d'unités de radiothérapie (RT) externe et système de planification (d'après Mortier et Blackwood 2020)	42

Figure 16 : Construction des différents volumes concernés par l'irradiation. (Représentation schématique d'après le rapport ICRU 50, 1993) (Chavaudra et Bridier 2001).....	44
Figure 17 : Lien entre l'angiogenèse et paramètres de perfusion obtenus grâce au scanner de perfusion (Miles 1999)	64
Figure 18 : L'état d'oxygénation de la tumeur résulte de l'apport d'O ₂ (disponibilité d'O ₂) aux tissus et du taux de consommation d'O ₂ des cellules. Les paramètres qui déterminent l'alimentation O ₂ sont listés dans la partie supérieure du schéma (Vaupel, Kelleher, Höckel 2001)	70
Figure 19 : Représentation schématique des mécanismes provoquant l'hypoxie tumorale et du rôle central de l'hypoxie dans le développement d'un phénotype cellulaire tumoral agressif et dans la progression maligne conduisant à une résistance au traitement et à un mauvais pronostic à long terme (Vaupel, Kelleher, Höckel 2001)	71
Figure 20 : Protocole suivi lors de l'étude : examen tomодensitométrique des cavités nasales incluant les séquences classiquement utilisées en routine et une séquence de perfusion réalisée lors du scanner de dosimétrie (S1) le jour de l'inclusion du patient dans l'étude...	78
Figure 21 : Étapes d'acquisition des images tomодensitométriques	81
Figure 22 : Formule d'unité Hounsfield	83
Figure 23 : Positionnement des trois principales familles de fenêtre sur l'échelle de Hounsfield (Dillenseger, Moerschel, Zorn 2016).....	84
Figure 24 : Définition d'une fenêtre par son niveau et son étendue ou sa largeur.....	85
Figure 25 : Mesure de la longueur de la tumeur nasale sur la vue sagittale et dorsale chez un chien atteint d'un carcinome nasal à droite.....	86
Figure 26 : Mesure de la hauteur de la tumeur nasale sur la vue transversale et sagittale chez un chien atteint d'un carcinome nasal à droite.....	86
Figure 27 : Mesure de la largeur de la tumeur nasale sur la vue transversale et dorsale chez un chien atteint d'un sarcome nasal à droite.	86
Figure 28 : Comparaison du rehaussement entre le tissu contenu dans le sinus frontal VS celui dans les cavités nasales. La tumeur rehausse davantage. Mesures effectuées chez un chien atteint d'un carcinome nasal à droite.....	87
Figure 29 : Mise en évidence de l'hétérogénéité de la lésion tumorale chez un chien atteint d'un chondrosarcome nasal à droite.....	87
Figure 30 : Sélection de l'artère d'entrée sur la coupe transversale lors de l'acquisition dynamique.	90
Figure 31 : Sélection de la ROI tumorale en coupe transversale en fenêtre tissulaire	90

Figure 32 : Cartographie en couleur selon PS, BV, Tmax, et BF sur une des 8 coupes en acquisition dynamique, en coupe transversale. Sélection de la ROI tumorale.	91
Figure 33 : Courbe de l'atténuation temporelle (Hacking 2019).....	92
Figure 34 : Évolution du volume tumoral P1	96
Figure 35 : Évolution du volume tumoral P3	96
Figure 36 : Évolution du volume tumoral P6.....	97
Figure 37 : Évolution du volume tumoral P8.....	97
Figure 38 : Évolution du volume tumoral P2.....	98
Figure 39 : Évolution du volume tumoral P5.....	99
Figure 40 : Évolution du volume tumoral P7	99
Figure 41: Évolution du volume tumoral PX.....	100
Figure 42 : Évolution du volume tumoral chez les chiens atteints d'un sarcome nasal.....	101
Figure 43 : Évolution du BV chez les chiens atteints d'un sarcome nasal	101
Figure 44 : Évolution du BF chez les chiens atteints d'un sarcome nasal	101
Figure 45 : Taux d'évolution du volume tumoral en fonction du volume tumoral initial.....	102
Figure 46 : Taux d'évolution du volume tumoral en fonction de BV initial	102
Figure 47 : Taux d'évolution du volume tumoral en fonction de BF initial	102
Figure 48 : Évolution du volume tumoral chez l'ensemble des chiens atteints d'une tumeur nasale. Adénocarcinome pointée par la flèche noire (P2)	104
Figure 49 : Évolution du BV chez l'ensemble des chiens atteints d'une tumeur nasale, Adénocarcinome pointée par la flèche noire (P2). Valeurs initiales de BV du P2 et P3 entourées en noir.....	105
Figure 50 : Évolution du BF chez l'ensemble des chiens atteints d'une tumeur nasale, Adénocarcinome pointée par la flèche noire. Valeur initiale de BF de P2 entourée par le cercle noir.....	106
Figure 51 : Taux d'évolution du volume tumoral chez l'ensemble des chiens	107
Figure 52 : Comparaison de l'évolution du volume tumoral avec le patient X, en vert les sarcomes, en bleu l'adénocarcinome en rouge le patient inconnu	107
Figure 53 : Comparaison de l'évolution du BV avec le patient X, en vert les sarcomes, en bleu l'adénocarcinome en rouge le patient inconnu.....	108
Figure 54 : Comparaison de l'évolution du BF avec le patient X, en vert les sarcomes, en bleu l'adénocarcinome en rouge le patient inconnu	108

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Tableau comparatif des différentes classifications des tumeurs nasales tenant en compte le comportement local de la tumeur et son caractère invasif d'après Withrow, Vail and Page (Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 2013).....	37
Tableau II : Classification des tumeurs nasales canines prenant en compte le comportement métastatique selon le World Health Organisation staging, d'après Withrow, Vail and Page (Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 2013)	38
Tableau III : Système de classification Adams tomодensitométrique modifié pour les tumeurs nasales canines (Adams et al. 2009) et exemples extrait de (Mortier et Blackwood 2020) .	39
Tableau IV : Adénomégalie chez des chiens atteints de tumeurs nasales, appartenant à l'étude prospective.....	88
Tableau V : Signes d'agressivité d'une tumeur nasale chez le chien, images issues des cas de l'étude	89
Tableau VI: Valeurs initiales des tumeurs nasales des différents patients	94
Tableau VII : Paramètres de perfusion et de dimensions médians au scanner initial dans les différents types histologiques de tumeurs nasales chez les 8 chiens	95
Tableau VIII : Données relatives aux figures 42, 43 et 44.....	101
Tableau IX : Données relatives aux figures 45,46 et 47	102
Tableau X : Taux d'évolution du BV et du BF chez les chiens atteints d'un sarcome nasal	103
Tableau XI : Cartographie du paramètre BV sur la séquence de perfusion du scanner n°1	109

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Graphiques de l'évolution des paramètres de perfusion Patient 1.....	134
Annexe 2 : Graphiques de l'évolution des paramètres de perfusion Patient 3.....	135
Annexe 3 : Graphiques de l'évolution des paramètres de perfusion Patient 6.....	136
Annexe 4 : Graphiques de l'évolution des paramètres de perfusion Patient 8.....	137
Annexe 5 : Graphiques de l'évolution des paramètres de perfusion Patient 2.....	138
Annexe 6 : Graphiques de l'évolution des paramètres de perfusion Patient 5.....	139
Annexe 7 : Graphiques de l'évolution des paramètres de perfusion Patient 7.....	140
Annexe 8 : Graphiques de l'évolution des paramètres de perfusion Patient X	141

LISTE DES ABREVIATIONS

3D RTC : Radiothérapie trois dimensions conformationnelle

ADN : Acide désoxyribonucléique

BF : Blood flow ou Débit sanguin/perfusion sanguin

Boîte : Volume à explorer

BV : Blood volume ou Volume sanguin

C2 : Deuxième vertèbre cervicale

COX -2 : Cyclo-oxygénase 2

CTV : Clinical target volume ou Volume clinique

DCE-CT : Scanner de perfusion ou Tomodensitométrie à contraste dynamique

EGFR : Facteur de croissance épidermoïde

GTV : Gross Tumor Volum ou Volume tumoral

HIF : Facteur induit par hypoxie

HU : Hounsfield unit

IA : Intelligence artificielle

IMRT : Radiothérapie à intensité modulée

IRF : Fonction de résidu d'impulsion

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IV : Irradiated volume ou volume irradié

LRC : Loco-regional control ou Contrôle loco-régional

MTT : Mean transit time ou temps de transit moyen

MVD : Microvascularity density ou Densité microvasculaire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PS : Permeability surface ou Perméabilité de surface

PTV : Planning target volume ou Volume planifié

RCS : Radiochirurgie stéréotaxique

RECIST : Response evaluation criteria in solid tumors

ROI : Région d'intérêt

RT : Radiothérapie externe

RTS : Radiothérapie stéréotaxique

SG : Survie globale

SSP : Survie sans maladie ou sans progression

TDM : Tomodensitométrie

TTP : Time to peak

TV : Treated volum ou Volume traité

VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

INTRODUCTION

La prise en compte du confort de vie de l'animal dans le cadre d'un traitement anticancéreux fait partie intégrante de l'échange entre un propriétaire et son vétérinaire. Ces traitements souvent longs, parfois lourds de conséquences et généralement coûteux, peuvent devenir un obstacle pour les propriétaires, car un pronostic clair ne peut pas toujours leur être indiqué.

La prise en charge actuelle des tumeurs nasales est bien documentée. Elle peut être multimodale, bien que la radiothérapie ait démontré sa prédominance et son efficacité en tant que traitement unique. Cependant, la réponse à un même traitement par radiothérapie demeure variable et dépend de nombreux paramètres, notamment la nature et la taille de la tumeur, la variation individuelle, influençant ainsi le pronostic. La caractérisation de la vascularisation d'une tumeur est une clé du diagnostic, du pronostic et de la réponse au traitement.

En médecine humaine, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomodensitométrie (TDM) de perfusion sont des outils légitimes et pertinents pour le diagnostic et le suivi thérapeutique des tumeurs cérébrales notamment. Seule l'imagerie de perfusion (IRM et TDM) est capable de préciser la microcirculation tumorale.

Ce travail a pour but d'étudier l'évolution de la perfusion et de la taille des tumeurs nasales chez les chiens présentés en radiothérapie, avant le début du traitement et à l'issue des séances de radiothérapie, afin d'améliorer notre connaissance de la réponse au traitement par radiothérapie de la tumeur selon sa nature, et de tenter d'affiner le pronostic.

Nous émettons l'hypothèse que l'évaluation de la perfusion de la tumeur serait un critère plus précis que sa taille pour évaluer la réponse à la radiothérapie et la viabilité du tissu tumoral.

PARTIE I : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Présentation des tumeurs nasales canines

A. Rappels anatomiques et physiologiques des cavités nasales

Chez le chien, la forme et les proportions de la tête présentent des variations raciales. Ces variations touchent essentiellement la face et dans une moindre mesure le crâne (Anchierri 2002). Elles exercent une influence sur la longueur de la cavité nasale. On reconnaît trois grands types morphologiques (Anchierri 2002) :

- Les **dolichocéphales** : tête longue et étroite (ex : Colley, lévrier, Dobermann ...)
- Les **mésocéphales** : tête aux proportions moyennes (ex : Labrador ...)
- Les **brachycéphales** : tête courte et large (ex : Bouledogue ...)

La cavité nasale au sens large (équivalent du nez) est composée d'un relief externe et de la cavité nasale au sens strict.

Le squelette osseux de la tête est composé pour une grande partie d'os d'origine dermique très superficiels qui délimitent quatre grandes cavités :

- Deux cavités dorsales : la **cavité nasale** (rostralement) et la **cavité crâniale** (caudalement)
- Deux cavités ventrales : la **cavité buccale** (rostralement) et **pharyngienne** (caudalement)

Les **cavités nasales** représentent les premières voies respiratoires (Barone 1986), également appelées voies respiratoires hautes. Elles débutent juste caudalement aux narines et se prolongent jusqu'à la lame criblée de l'éthmoïde. La lame criblée de l'éthmoïde sépare les cavités nasales des lobes olfactifs cérébraux.

Les cavités nasales sont délimitées par les parois suivantes (Figure 1) :

- **Ventralement** par la lame osseuse appelée le palais dur composé (rostralement vers caudalement) : de l'os incisif (os pair), le vomer (os impair), l'os maxillaire (os pair), l'os palatin (os pair), formant une gouttière dans laquelle repose le septum (De Lahunta et Hermanson 2019).
- **Dorsalement** par une lame osseuse fine appelée os nasal (os pair).
- **Latéralement** par l'os maxillaire.
- **Caudalement** par un ensemble de pièce qui séparent la cavité nasale de la cavité cérébrale : os sphénoïde (os impair) et os ethmoïde (os impair).

Le **septum** est composite chez le chien, composé de portions fibreuses, cartilagineuses et osseuses. Le **vomer** constitue la partie osseuse et ventrale du septum, il s'attache rostralement sur les os maxillaire et incisif. Le septum sépare la cavité nasale gauche de la cavité nasale droite (Figure 2).

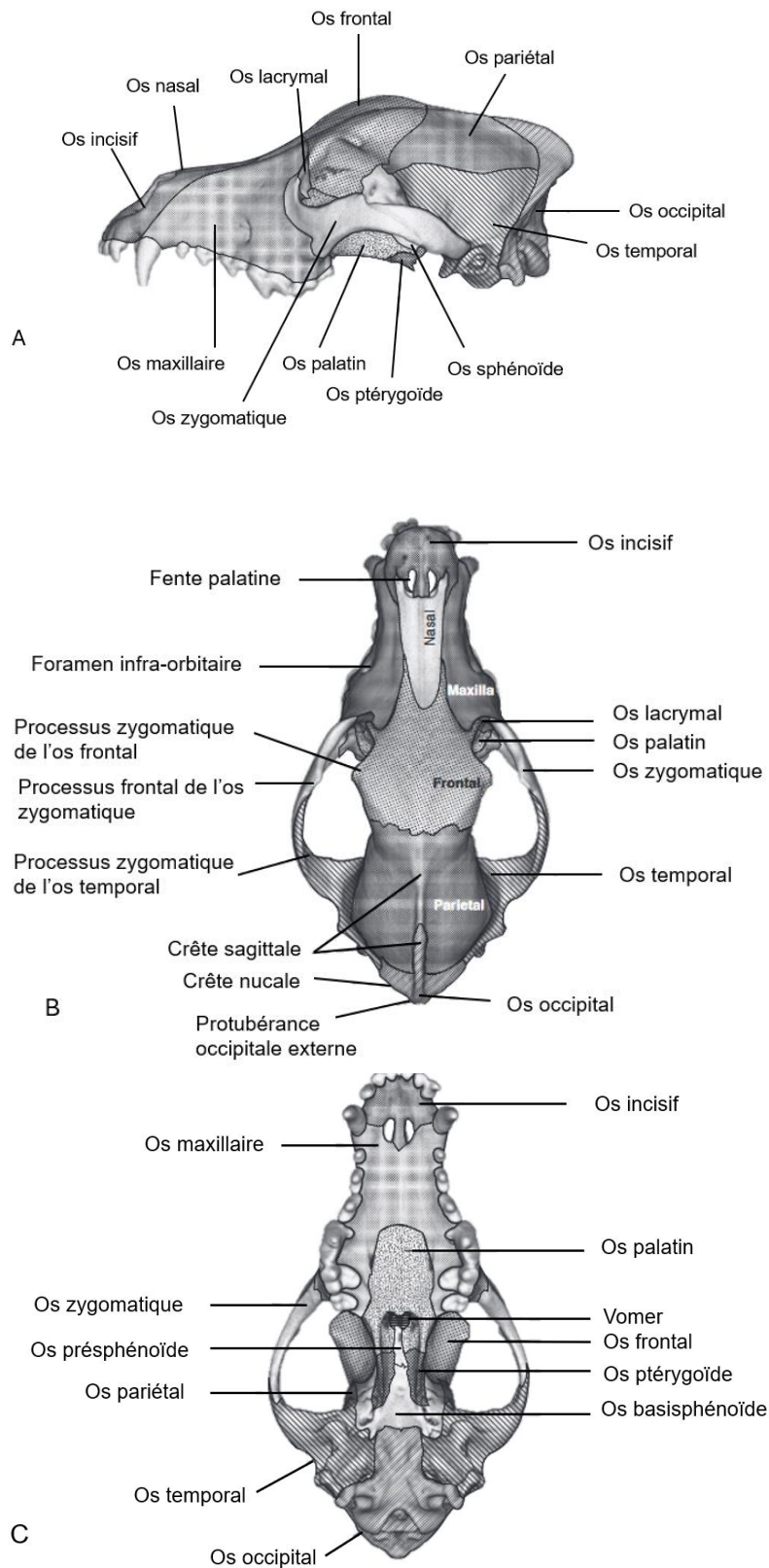


Figure 1 : Images tomodensitométriques rendues en volume tridimensionnel du crâne d'un chien. A : vue latérale ; B : vue dorsale ; C : vue ventrale (Crédit personnel)

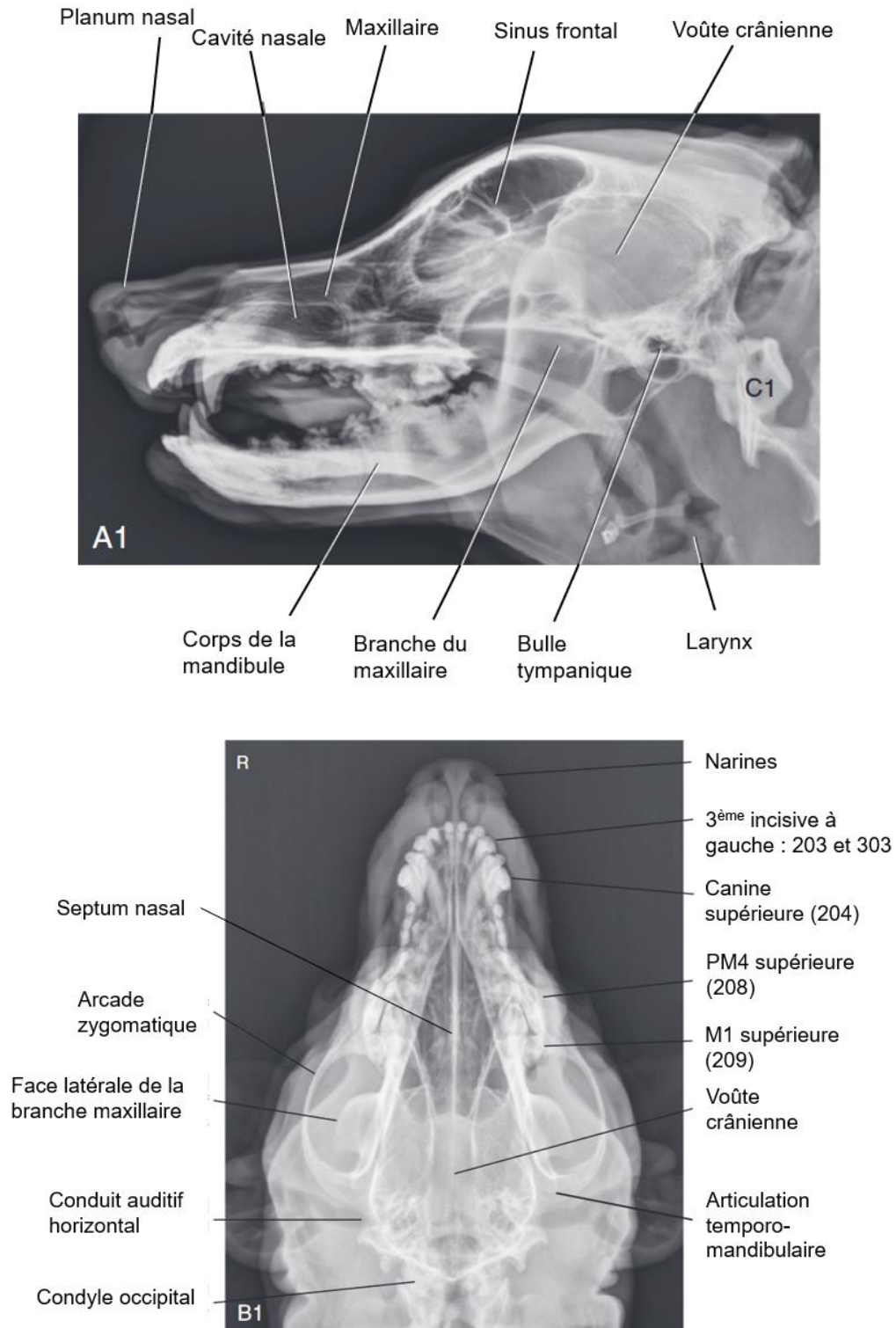


Figure 2 : Radiographie du crâne d'un chien dolichocéphale. A1 : vue latérale, B1 : vue ventro-dorsale, (Thrall Donald E., Robertson Ian D. 2016)

Les cavités nasales sont constituées également par **les cornets nasaux** (Figure 3). Il s'agit de minces lames enroulées sur elles-mêmes, cartilagineuses ou légèrement ossifiées recouverte par la muqueuse nasale, partant de l'éthmoïde. Le **cornet dorsal** et le **cornet ventral** se prolongent rostralement et délimitent ainsi quatre passages, appelés méats (Figures 4 et 5) : méat nasal ventral, méat nasal moyen, méat nasal dorsal, méat nasal commun. Le méat ventral mène aux méats naso-pharyngiens, s'ouvrant sur les choanes dans le nasopharynx ; le méat moyen, étroit et court, communique avec le méat ventral. Les **cornets éthmoïdaux** se limitent à la portion caudale des cavités nasales.

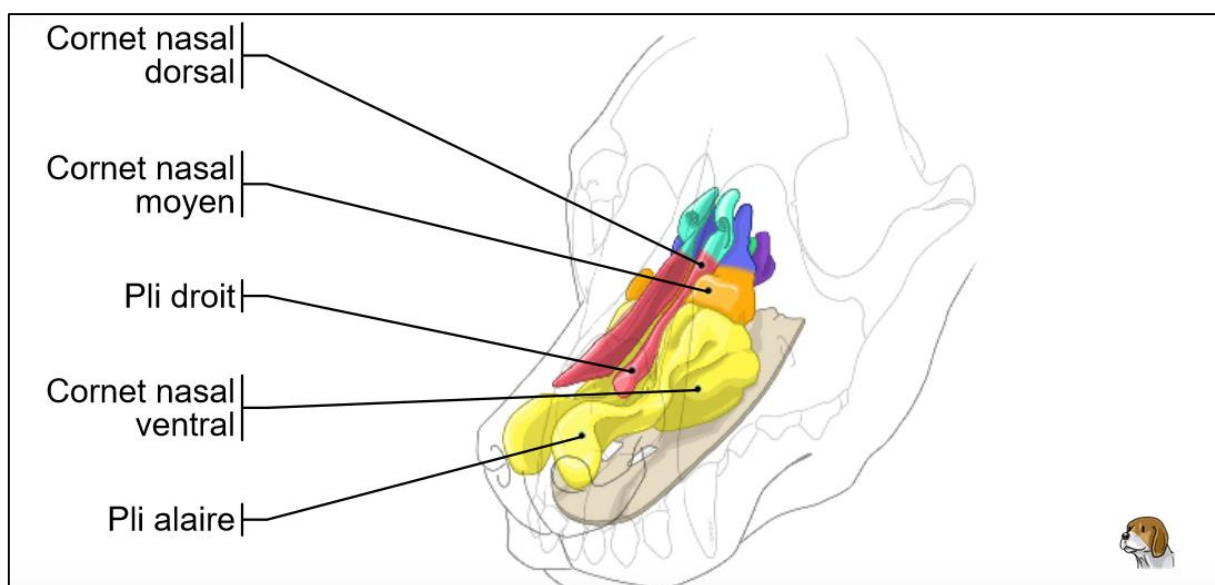


Figure 3 : Cornets nasaux chez un chien dolichocéphale, vue oblique (Micheau et Hoa 2024)

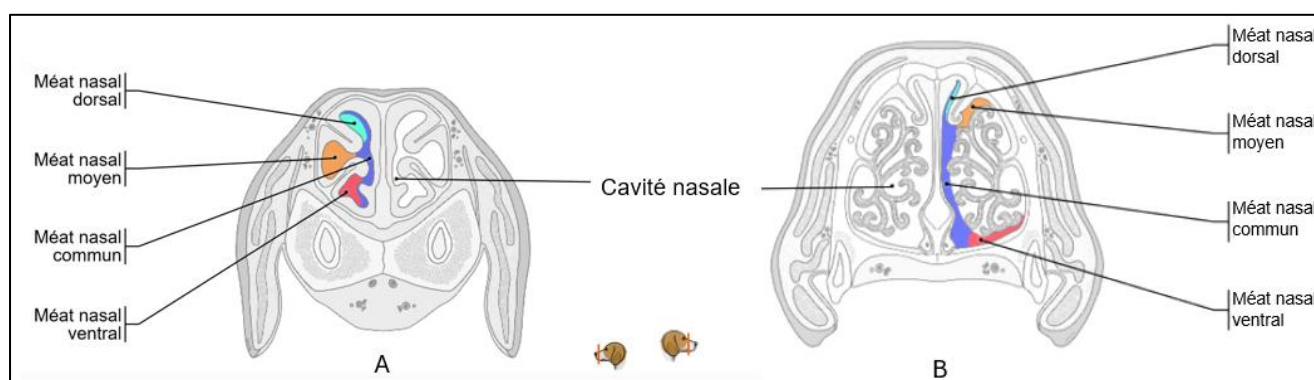


Figure 4 : Méats nasaux chez un chien dolichocéphale cornets nasaux, coupe transverse, coupe A plus rostrale à la coupe B (Micheau et Hoa 2024)

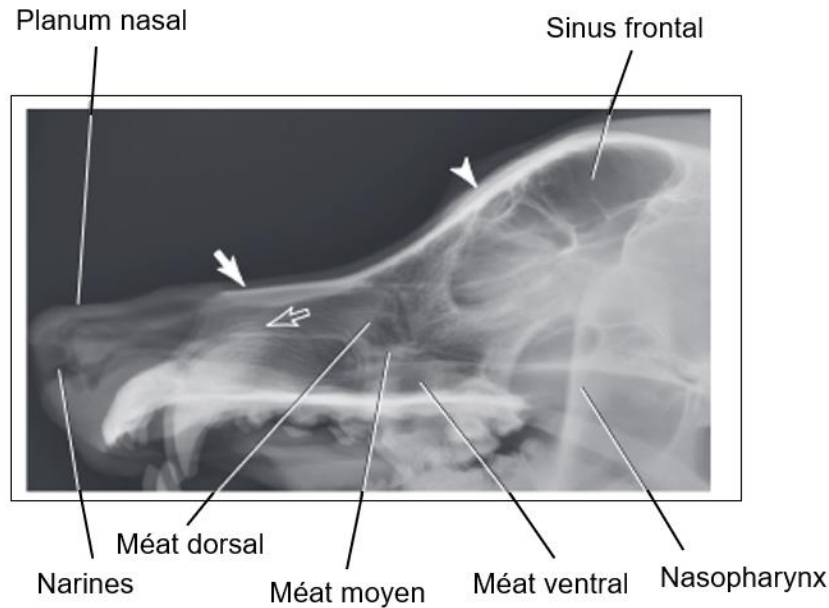


Figure 5 : Vue latérale de la cavité nasale d'un Golden Retriever de 8 ans. L'atteinte nasale unilatérale est souvent difficile à détecter sur les vues latérales de la cavité nasale en raison de la superposition du côté malade avec le côté controlatéral normal contenant de l'air. La flèche blanche pleine représente le petit os nasal. La flèche blanche creuse est la racine d'une canine. La pointe de flèche blanche et unie représente l'os frontal sur la face dorsale des sinus frontaux (Thrall Donald E., Robertson Ian D. 2016)

Les sinus paranasaux sont des espaces creux remplis d'air ; ils sont situés autour de la cavité nasale, à l'intérieur du crâne. Les sinus paranasaux communiquent entre eux ainsi qu'avec les cavités nasales. Chez le chien, **trois sinus paranasaux** sont présents de chaque côté (Figure 6) : le sinus (ou récessus) maxillaire, le sinus frontal et le sinus sphénoïde. Le sinus frontal est divisé en trois portions : rostrale, médiale et latérale. Les cavités des sinus paranasaux sont tapissées d'une muqueuse respiratoire et communiquent toujours avec la paroi de la cavité nasale par une ouverture étroite. Cependant, pour le sinus maxillaire chez le chien, on parle plutôt de récessus maxillaire, car il est très largement ouvert dans la cavité nasale.

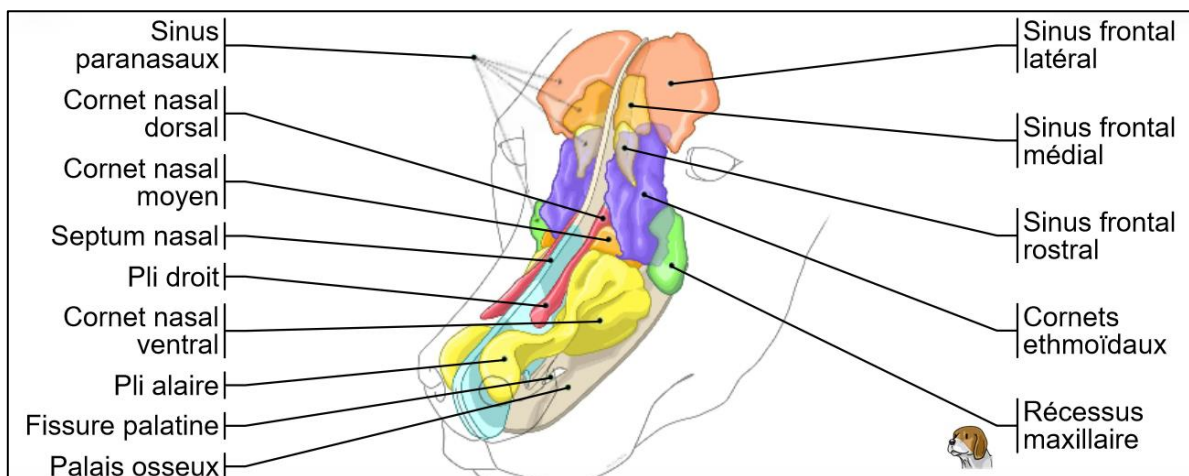


Figure 6 : Cavité nasale chez un chien dolichocéphale, vue oblique (Micheau et Hoa 2024)

Les figures suivantes (Figures 7,8 et 9) sont des images tomодensitométriques des cavités nasales de différents chiens. Les principaux éléments constitutifs des cavités nasales visibles sur images tomодensitométriques sont légendés.

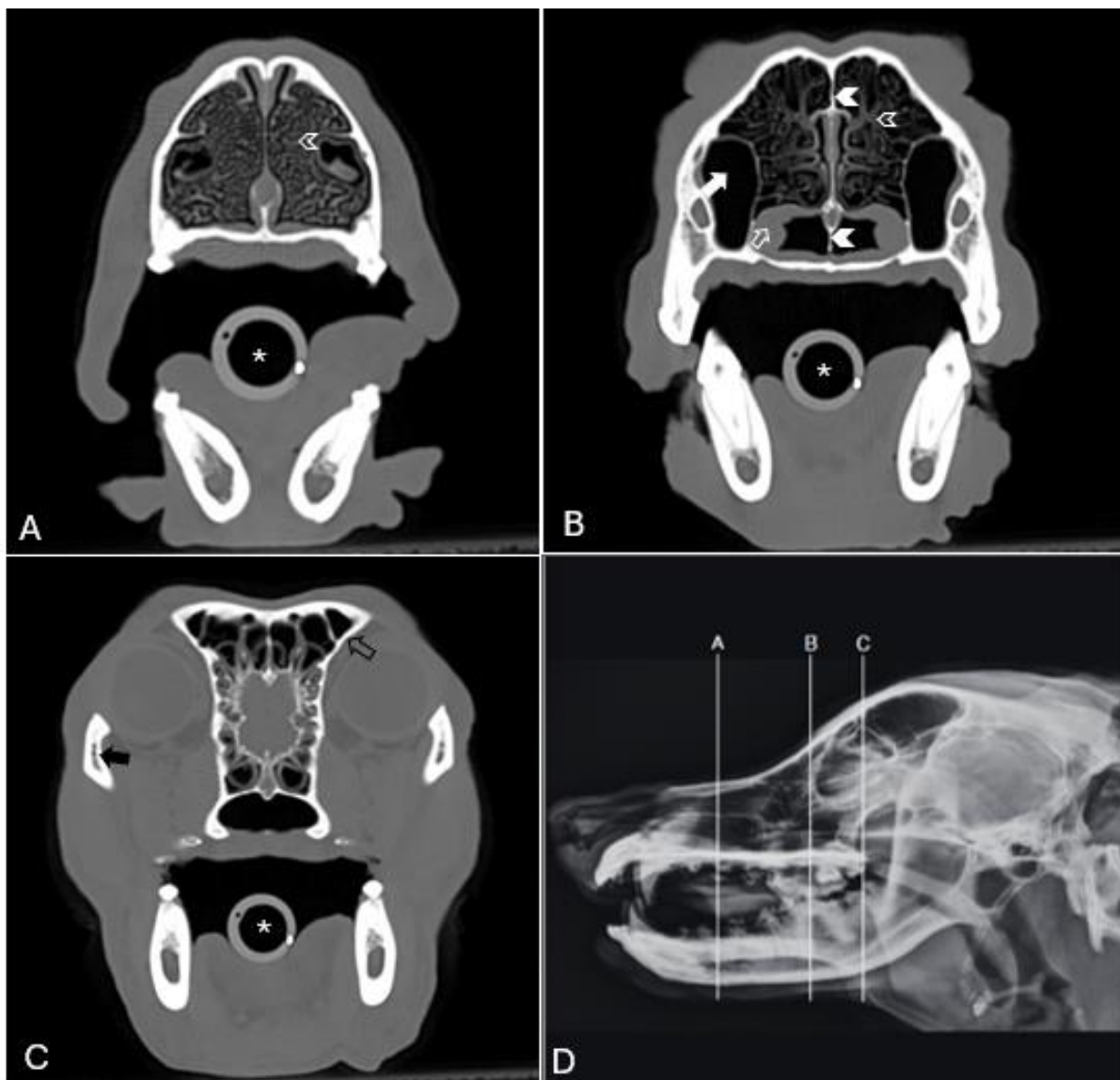


Figure 7 : Images tomодensitométriques transversales de la cavité nasale d'un chien dolichocéphale de 2 ans. Les images transversales A, B et C sont aux niveaux indiqués par les lignes verticales sur la radiographie latérale D. Dans A, B et C, un astérisque se trouve dans la lumière d'une sonde endotrachéale. Les pointes de flèches blanches creuses en A et B sont de fines structures cornéennes qui soutiennent la muqueuse nasale. En B, la flèche blanche pleine représente le récessus maxillaire droit et la flèche blanche creuse représente l'organe voméronasal, une région de muqueuse nasale hautement vasculaire. Les pointes de flèches blanches sont l'os du vomer et le septum nasal. En C, la flèche noire pleine représente l'arcade zygomatique et la flèche noire creuse représente le bord ventral du sinus frontal gauche (STIM Oniris)

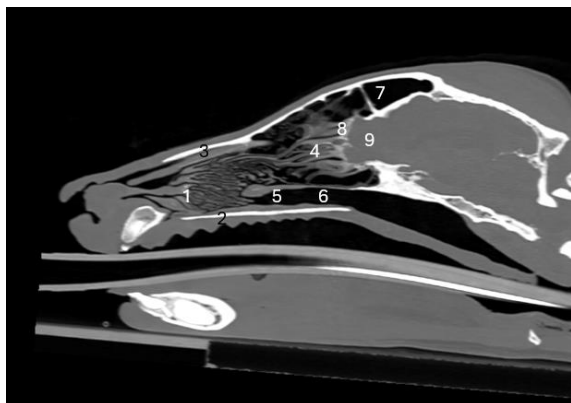


Figure 8 : Reconstruction parasagittale par scanner des cavités nasales d'un chien. Sont distingués le cornet ventral (1), le palais dur (2), l'os nasal (3), les volutes ethmoidales (4), le méat nasopharyngé (5), la choane (6), le sinus frontal (7), la lame criblée de l'ethmoïde (8) et le lobe olfactif (9) (STIM Oniris).



Figure 9 : Reconstruction dorsale par scanner des cavités nasales d'un chien. Sont visibles les cornets ventraux (1), le septum (2), les volutes ethmoidales (3), les récessus maxillaires (4), la lame criblée de l'ethmoïde (5), et les lobes cérébraux olfactifs (6) (STIM Oniris).

Les cavités nasales chez le chien sont délimitées principalement par des segments osseux. Les cavités nasales gauche et droite sont séparées par le **septum nasal**. Les **cornets nasaux**, délimitent différents espaces appelés **les méats**. La cavité nasale est séparée de la voûte crânienne par **la lame criblée de l'éthmoïde**, et **l'os sphénoïde**.

B. Définition et signalement des tumeurs nasales

Définitions :

- Les tumeurs nasales proviennent des tissus de la cavité nasale ou des sinus paranasaux.
- Les **carcinomes** sont des tumeurs malignes d'origine épithéliale.
- Les **sarcomes** sont des tumeurs malignes issues de cellules mésenchymateuses.

Les tumeurs de la cavité nasale et des sinus paranasaux représentent **1 à 2%** des tumeurs chez le chien, dont la majorité (**80%**), sont des tumeurs **malignes**. L'âge moyen des chiens rencontrés avec cette affection est d'environ **9-10 ans**, bien que les sarcomes

puissent affecter de plus jeunes chiens (Madewell et al. 1976; Patnaik 1989). Les races de tailles moyennes à grandes semblent être plus affectées. Cependant, toutes les races restent concernées. Aucune prédisposition de sexe n'est avérée.

Il est supposé, mais non prouvé que les races dolichocéphales et mésocéphales seraient plus à risque de développer une tumeur nasale, expliqué par une plus grande surface de passage de l'air au sein des cavités nasales, exposant ainsi ces chiens à davantage de substances cancérigènes inhalées et au développement ultérieur de tumeur (Tasker et al. 1999; Morris et al. 1996). De plus, il a été suggéré que les environnements urbains, avec la filtration nasale des polluants et l'exposition à la fumée de tabac ambiante, augmentent le risque de développement de tumeurs nasales (Reif, Bruns, Lower 1998; Bukowski, Wartenberg, Goldschmidt 1998). Bien que biologiquement raisonnable, cette influence est possible mais reste discutable, dans la mesure où peu d'études ont été menées à ce sujet.

Les tumeurs de la cavité nasale et des sinus paranasaux représentent **1 à 2%** des tumeurs chez le chien, dont la grande majorité sont **malignes** (80%). L'âge médian de survenue est de **9-10 ans**. Les races moyennes à grandes semblent être plus concernées.

C. Pathologie et comportement tumoral

Les **tumeurs épithéliales**, comme les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes, les carcinomes à cellules transitionnelles et les carcinomes indifférenciés, représentent **60 à 75 %** des néoplasies nasales canines (Adams et al. 2009). Parmi eux, **l'adénocarcinome** est le sous type le plus couramment rencontré. Dans cinq études analysant 711 tumeurs nasales chez le chien, l'adénocarcinome était le sous-type histologique le plus courant (45%), suivi par le carcinome épidermoïde (20%), le chondrosarcome (14%), le carcinome indifférencié ou anaplasique (11%) et carcinome non précisé (Madewell et al. 1976; Patnaik 1989; LaDue et al. 1999; Adams et al. 2009; Yoon et al. 2008).

Les **sarcomes**, incluant les fibrosarcomes, les chondrosarcomes, les ostéosarcomes et les sarcomes indifférenciés, représentent la majeure partie du reste des tumeurs malignes chez le chien. Il est possible de rencontrer d'autres types histopathologiques de tumeurs malignes, mais dont la présentation est plus rare : les tumeurs à cellules rondes comme les lymphomes, les tumeurs nerveuses comme les neuroblastomes, les histiocytomes fibreux, les hémangiosarcomes, les rhabdomyosarcomes et les léiomyosarcomes et les mélanomes (Kitagawa et al. 2006; Leroith et al. 2009).

Des maladies inflammatoires ou des tumeurs bénignes peuvent également être rencontrées au sein de la cavité nasale, notamment des polypes nasaux, des fibromes, des angiomes.

Sarcomes et carcinomes sont caractérisés par une invasion tissulaire locale rapide et progressive. Cette propagation locale se démarque par un envahissement des tissus sous cutanés environnants et/ou de la lyse osseuse.

Le taux de métastase est considéré faible au moment du diagnostic. Variant selon les types histopathologiques et les études expérimentales, le **taux de métastases** rapporté pour les tumeurs nasales chez les chiens varie de **0 % à 28 %** entre le moment de la présentation et le décès (Madewell et al. 1976; Patnaik 1989; Tasker et al. 1999; LaDue et al. 1999; Avner et al. 2008; Northrup et al. 2001; Henry et al. 1998). Le taux de métastase considéré comme faible au moment du diagnostic, peut atteindre 40% à 50% des chiens au moment du décès. Cependant, la mort est généralement associée à la progression de la tumeur primitive plutôt qu'aux lésions métastatiques (Smith et al. 1989). Les sites de métastase les plus couramment retrouvés sont les nœuds lymphatiques locaux-régionaux (mandibulaires, rétropharyngiens, parotidiens) et les poumons (LaDue et al. 1999; Patnaik 1989; Patnaik et al. 1984; Henry et al. 1998). Une étude récente a rapporté un taux de métastases de 8 %, avec des métastases uniquement localisées aux nœuds lymphatiques loco-régionaux (Avner et al. 2008), en accord avec d'autres études antérieures rapportant une faible incidence de métastases pulmonaires chez le chien (Patnaik 1989). Bien que l'incidence des métastases loco-régionales et à distance dans le cadre des tumeurs nasales soit relativement faible, le type histopathologique peut influencer le comportement métastatique. Dans une étude basée sur les résultats histopathologiques de l'autopsie, les chiens atteints de carcinomes nasaux présentaient un taux de métastase plus élevé que les chiens atteints de sarcomes nasaux, suggérant un phénotype métastatique plus agressif pour ces tumeurs de type épithéliale. La cytologie des nœuds lymphatiques régionaux est positive pour les métastases dans 10 à 24% des cas et est plus souvent associée à un carcinome (Henry et al. 1998; Buchholz et al. 2009; Rassnick et al. 2006; Kondo et al. 2008).

De nombreuses études ont tenté d'élucider les possibles mécanismes de la cancérogenèse des cavités nasales chez le chien. Dans une étude, utilisant un seul anticorps polyclonal antihumaine, l'accumulation de la protéine p53 détectée dans le noyau par immunohistochimie, a été retrouvée dans 11 des 19 adénocarcinomes nasaux, soit presque 60% des adénocarcinomes nasaux. Cela laisse suggérer que la surexpression du gène suppresseur de tumeur p53 muté peut jouer un rôle dans le développement de la tumeur (Gamblin, Sagartz, Couto 1997).

L'expression de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), induite par des stimuli inflammatoires, a été associée à la cancérogenèse au sein des cavités nasales. Trois études évaluant l'expression de la COX-2 dans les tumeurs nasales canines ont révélé que 71 % à 87 % des carcinomes nasaux sont positifs pour la COX-2 (Fu, Kadosawa 2022; Impellizeri, Esplin 2008; Kleiter et al. 2004), ce qui suggère que l'activité de la COX-2 pourrait participer à la tumorigénèse nasale par la suppression de l'apoptose, la promotion de l'angiogénèse, l'invasion tumorale, et stimulation de la prolifération cellulaire.

Dans une étude récente comprenant 24 tumeurs nasales canines, l'expression du récepteur du facteur de croissance épidermoïde (EGFR) a été détectée dans plus de 50% des tumeurs nasales évaluées et l'expression du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) a été détectée dans plus de 90% des tumeurs nasales évaluées (Shiomitsu et al. 2009).

L'expression des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisomes gamma γ , un récepteur du noyau impliqué dans le métabolisme du glucose et le stockage des acides gras, a également été montré dans les carcinomes nasaux chez le chien (Paciello et al. 2007). L'auteur de cette étude suggère que le mode d'expression est différent au sein des tissus tumoraux comparés à l'épithélium nasal sain. Le rôle exact de cette protéine dans la cancérogenèse n'est pas clair, et d'autres investigations seraient nécessaires pour l'expliquer.

Les tumeurs de la cavité nasale sont majoritairement représentées par **les tumeurs épithéliales**, et plus précisément par les adénocarcinomes. Les **sarcomes** constituent majoritairement le reste des tumeurs rencontrées. Les tumeurs nasales présentent un faible taux métastatique.

D. Présentation clinique

Bien que de nombreuses atteintes nasales aient la même présentation clinique, une tumeur nasale doit être envisagée en priorité chez les chiens **âgés** présentant un historique **d'épistaxis** ou, dans une moindre mesure, d'**écoulement nasal** d'une autre nature (séreux, muqueux, purulent), intermittent et progressif, initialement unilatéral.

La durée moyenne des signes cliniques avant le diagnostic est de de 2 à 3 mois (Rassnick et al. 2006; MacEwen, Withrow, Patnaik 1977a; madden). Les signes cliniques les plus courants sont **l'épistaxis** et **l'éternuement**, attribués à une obstruction des voies respiratoires supérieures avec une diminution du débit d'air dans les voies nasales affectées (Ettinger et al. 2017). Les écoulements, incluant l'épistaxis, peuvent initialement être unilatéraux puis devenir bilatéraux en cas d'envahissement par la tumeur de l'autre cavité nasale secondaire à une atteinte du septum nasal. D'autres signes cliniques courants sont également rapportés lors de l'examen clinique comme : de la dyspnée, une respiration stertoreuse, une déformation faciale secondaire à une érosion osseuse et une extension sous cutanée de la tumeur, de l'exophtalmie, de l'épiphora secondaire à une occlusion des canaux lacrymaux, une hypertrophie des nœuds lymphatiques mandibulaires.

Des signes cliniques systémiques peuvent également être observés (Avner et al. 2008; Rassnick et al. 2006), incluant de l'anorexie, une perte de poids, de la léthargie, ainsi qu'une composante neurologique en cas d'atteinte de la lame criblée de l'éthmoïde (cécité, circling, ataxie, convulsions et une parésie) (Woodruff, Heading, Bennett 2019; Rassnick et al. 2006; Iseri et al. 2022). Cependant l'absence de signe neurologique n'exclut pas l'extension de la tumeur à la voûte crânienne, car la plupart des chiens atteints de tumeurs nasales qui s'étendent à la lame criblée de l'éthmoïde ne présentent pas de signes neurologiques (Withrow et al. 2013).

Le diagnostic différentiel chez les chiens présentant ces signes cliniques inclut les affections nasales fongiques (aspergillose), une rhinite bactérienne, une rhinite non spécifique (dysimmunitaire, lymphoplasmocytaire), une parasitose nasale, de l'hypertension artérielle, autres causes d'épistaxis (coagulopathies), une tumeur buccale ou pharyngée avec extension au sein de la cavité nasale. En présence de déformation faciale, le diagnostic est presque toujours une tumeur (Lobetti 2009; Strasser, Hawkins 2005), bien que l'aspergillose, la sporotrichose (très rare en France), une atteinte dentaire (fistule etc...) ou un traumatisme peuvent également être responsables d'une déformation.

Les signes cliniques peuvent être temporairement atténués par l'utilisation de traitements symptomatiques, incluant les antibiotiques, les corticoïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Une réponse initiale au traitement ne doit pas écarter la suspicion de néoplasie chez les chiens les plus âgés présentant des signes cliniques compatibles avec une tumeur (Rassnick et al. 2006).

Les premiers signes cliniques rapportés en cas de tumeur nasale sont majoritairement de **l'épistaxis**, d'abord unilatéral puis bilatéral, ainsi que des **éternuements**. Une déformation faciale, une difficulté respiratoire et une atteinte neurologique peuvent également être rapportées.

E. Diagnostic et classification

Une anamnèse approfondie précisant la durée et l'évolution des signes cliniques, accompagnée d'un examen clinique complet constituent la première étape de l'évaluation des chiens susceptibles de présenter une tumeur nasale. Des examens au chevet de l'animal sont également à réaliser en première intention. Une analyse sanguine combinant une numération formule sanguine et une analyse biochimique pour exclure toute autre maladie concomitante. L'hypertension systémique doit être exclue comme cause d'épistaxis.

Avant toute procédure diagnostique invasive, il faut également s'assurer de l'absence de trouble de la coagulation, par la réalisation d'un comptage plaquettaire, et d'un profil des temps de coagulation.

Des examens d'imagerie de la cavité nasale sont alors entrepris, complétés par des biopsies de la masse nasale (à l'aveugle ou par rhinoscopie) pour obtenir un diagnostic définitif. Un bilan d'extension doit également être envisagé, réalisé au cours de l'examen d'imagerie en coupe, ou alors par radiographie thoracique à trois vues, associée à des cytoponctions des nœuds lymphatiques régionaux.

1. Examen d'imagerie

a) Radiographie

La radiographie du crâne comme examen d'imagerie initial peut orienter vers un processus néoplasique. Les radiographies standards pour évaluer les cavités nasales sont à réaliser sous anesthésie. Elles comprennent l'incidence latérale, dorso-ventrale et l'incidence oblique ventro-dorsale bouche ouverte (Figure 10) (permettant d'évaluer la cavité nasale caudale et la lame criblée). La visualisation de densification tissulaire unilatérale (Figure 11), qui reste plus perceptible sur l'incidence ventro-dorsale, de lyse osseuse et de lyse des cornets nasaux, sont des éléments en faveur d'une tumeur nasale. Cependant, étant donnée la complexité anatomique des cavités nasales et du crâne ainsi que la superposition tissulaire, l'interprétation définitive des radiographies de routine peut s'avérer difficile sur le plan diagnostique et peu sensible pour évaluer l'étendue de l'affection. Néanmoins, la radiographie nasale représente une procédure de diagnostic de première intention facilement accessible et peu coûteuse qui permet de guider le diagnostic et les examens complémentaires à réaliser, incluant les biopsies, et examens d'imagerie.

Le manque de sensibilité à différencier une rhinite inflammatoire d'une néoplasie nasale et de la rhinite fongique par radiographie (Lefebvre, Kuehn, Wortinger 2005), associé à l'accessibilité des nouvelles techniques d'imagerie en coupe, favorisent le recours à ces dernières techniques pour le diagnostic des tumeurs nasales.

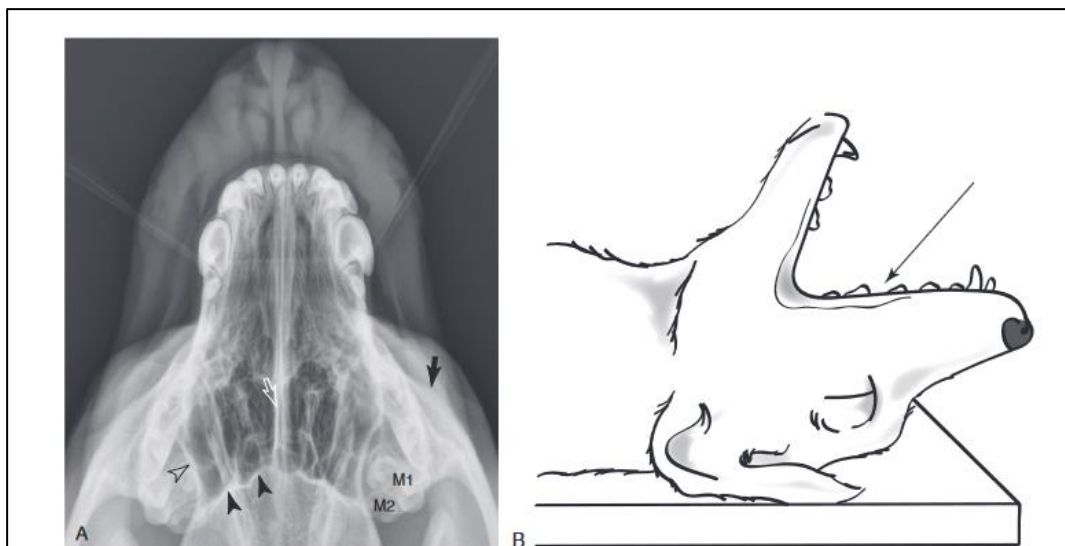


Figure 10 : Radiographies nasale chez un chien : A, vue ventro-dorsale, vue bouche ouverte de la cavité nasale d'un chien de race mixte âgé de 8 mois. La flèche noire continue représente l'apophyse frontale de l'os zygomatique. La pointe de flèche noire unie représente la face rostrale de la voûte crânienne. La pointe de flèche noire creuse représente la marge latérale du sinus frontal. La flèche blanche creuse représente la cloison nasale. B, Diagramme de positionnement du patient pour l'image A. (B, D'Owens JM, Biery DN : Interprétation radiographique pour le clinicien des petits animaux, Baltimore, 1999, Williams & Wilkins.) (Thrall Donald E., Robertson Ian D. 2016).



Figure 11 : Radiographie ventro-dorsale, bouche ouverte, de la cavité nasale d'un chien atteint d'une tumeur nasale. Opacification accrue des tissus mous de manière diffuse dans toute la cavité nasale droite avec un effacement du maxillaire caudal et des cornets ethmoïdaux. Opacification accrue au niveau du sinus frontal droit (flèches noires). La cloison nasale semble intacte et il n'y a aucune preuve d'effacement de la plaque criblée (pointes de flèches noires). (Thrall 2018)

b) Imagerie en coupe

La supériorité du scanner et de l'IRM par rapport à la radiographie dans le cadre des atteintes nasales chez le chien, incluant les processus néoplasiques, est bien documentée (Lefebvre, Kuehn, Wortinger 2005; Miles et al. 2008; Saunders et al. 2003; Thrall et al. 1989; Park, Beck, LeCouteur 1992; Codner et al. 1993; Drees, Forrest, Chappell 2009; Avner et al. 2008, p. 50; Agthe et al. 2009; Petite, Dennis 2006). Une grande étude rétrospective portant sur 80 chiens atteints d'une maladie nasale chronique (Saunders et al. 2003), a rapporté d'excellents chiffres sur l'utilisation du scanner comme outil diagnostique. La tomodensitométrie avait une précision supérieure à 90 % pour chaque observateur dans tous les processus pathologiques. La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative étaient supérieures à 80 % chez tous les chiens

L'imagerie en coupe apporte de meilleurs détails anatomiques, permettant de déterminer l'extension de la tumeur (classification) et de localiser avec plus de précision les anomalies au sein des cavités nasales (Figures 12 et 13). Elle permet également une meilleure appréciation de l'atteinte de la lame criblée de l'éthmoïde, et d'identifier une extension tumorale au-delà de la voûte crânienne, ce qui représentent d'importants critères pronostiques (Figure 14). En général, l'examen tomodensitométrique (scanner) permet une visualisation supérieure des os et l'IRM une meilleure évaluation des tissus mous. Dans une étude portant sur huit chiens atteints de tumeurs nasales, aucune différence n'a été observée entre la tomodensitométrie et l'IRM pour la détection des modifications intracrâniennes, ce qui suggère que l'une ou l'autre modalité est appropriée pour l'identification des tumeurs nasales (Dhaliwal et al. 2004). Dans une étude pilote récente (Lux et al. 2017), la comparaison entre les deux modalités d'imagerie en ce qui concerne les mesures bidimensionnelles des tumeurs nasales et la classification de la tumeur, a mis en évidence des mesures bidimensionnelles et des estimations du volume tumoral plus importantes à l'IRM, ainsi qu'une probabilité plus élevée d'identifier un rehaussement méningé par rapport à l'imagerie tomodensitométrique.

Le scanner reste l'examen d'imagerie le plus couramment utilisé en raison de son accessibilité, de sa plus grande disponibilité, de son coût plus attractif et d'une meilleure évaluation de l'atteinte de la lame criblée de l'éthmoïde. Enfin, l'examen tomodensitométrique fait partie intégrante de la définition des marges tumorales, ce qui est nécessaire avant d'instaurer une radiothérapie à visée curative ou une résection chirurgicale.

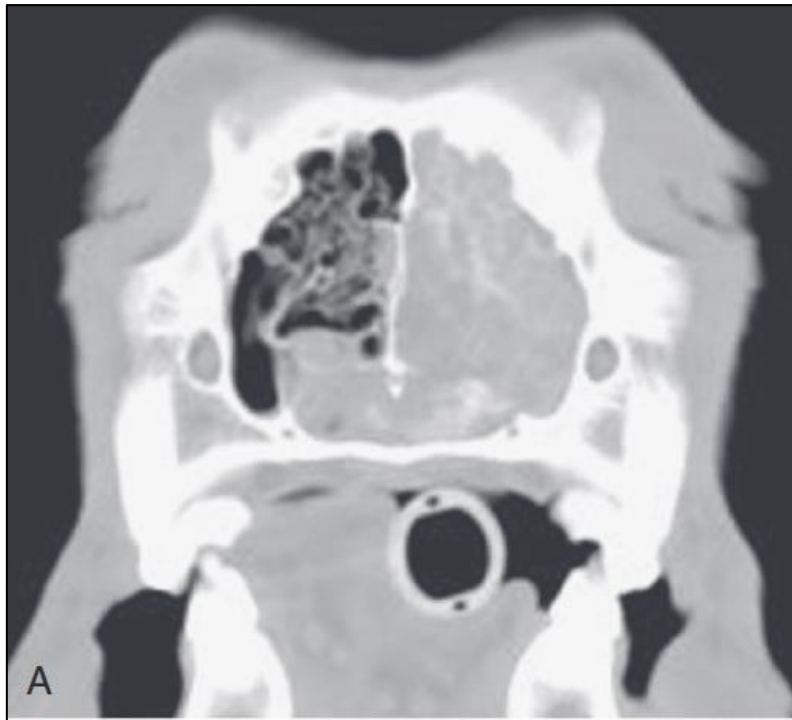


Figure 12: Images de tomodensitométrie transversale d'un chien atteint d'une tumeur nasale maligne. Érosion du vomer avec extension de la tumeur vers la cavité nasale droite (Thrall 2018).

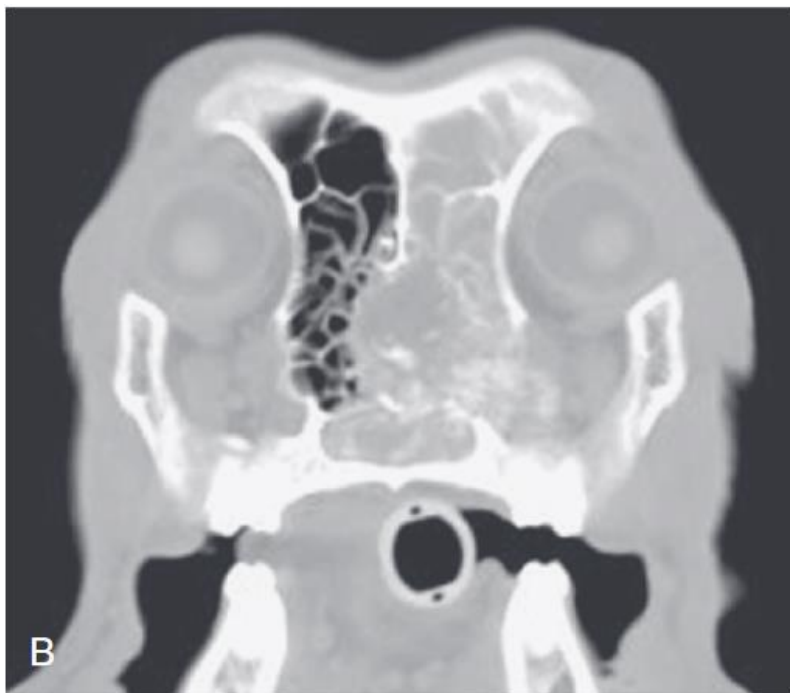


Figure 13: Images de tomodensitométrie transversale d'un chien atteint d'une tumeur nasale maligne. Extension dans la fosse ptérygo-palatine gauche, à travers la ligne médiane jusqu'à la cavité nasale droite et dans le nasopharynx (Thrall 2018).



Figure 14: Images de tomodensitométrie transversale d'un chien atteint d'une tumeur nasale maligne. Érosion de la voûte crânienne avec extension intracrânienne (flèche). Du matériel hyperatténuant est également présent dans le sinus frontal gauche ; Les images tomodensitométriques ne peuvent pas distinguer l'extension de la tumeur dans le sinus de l'accumulation de liquide ou de mucus provoquée par une obstruction de la communication nasofrontale, à moins qu'une amélioration du contraste de l'extension de la tumeur ne soit observée. (Thrall 2018).

2. Biopsie

En cas de suspicion de masse nasale, un prélèvement pour une analyse cytologique et une analyse histologique peut être réalisé afin de fournir un diagnostic préliminaire. En raison, de la faible accessibilité des masses nasales, compte tenu de leur situation anatomique au sein des cavités nasales, la **cytoponction** à l'aiguille fine n'est pas toujours réalisable. Dans les cas où la tumeur est suffisamment étendue rostralement ou lorsqu'elle est responsable de lyse osseuse des parois de la cavité nasale permettant une meilleure accessibilité en région sous-cutanée, une cytoponction est alors réalisée. Toutefois, le diagnostic définitif est le plus souvent obtenu à la suite de la réalisation de biopsies de la masse, souvent réalisées au cours de l'anesthésie pour les examens d'imagerie.

Il existe différentes techniques d'obtention d'échantillon de **biopsies**, notamment :

- Une biopsie punch effectuées sur les déformations faciales,
- Une biopsie transnasale à l'aveugle à l'aide d'une pince à cupule ou d'une curette osseuse,
- Une biopsie assistée par fibroscopie,
- Une biopsie par rhinotomie,
- Une biopsie otoscopique assistée par illuminateur des lésions rostrales, rinçage nasal agressif avec délogement secondaire et aspiration des fragments tumoraux.

La rhinoscopie peut être utilisée pour guider les biopsies et visualiser les cavités nasales, bien que les échantillons récoltés grâce à cette méthode soient petits et superficiels. Dans une étude portant sur 117 chiens présentés avec une masse nasale, aucune différence significative n'a été observée entre les techniques avancées de biopsie guidée par imagerie, guidée par rhinoscopie ou à l'aveugle ayant par la suite confirmé une néoplasie (Harris et al. 2014).

D'un point de vue pratique, la réalisation des biopsies est effectuée après les examens d'imagerie en coupe, pour ne pas altérer la lecture des images et compromettre le diagnostic.

3. Classification

De nombreux systèmes de classification sont proposés, certains en prenant en considération le **comportement local de la tumeur et son caractère invasif** (Stünzi, Hauser 1976; Théon et al. 1993; Adams et al. 2009; Kondo et al. 2008), comme établi dans le Tableau I. D'autres systèmes de classification tiennent compte du **comportement métastatique** comme présenté dans le Tableau II.

Une étude récente portant sur 94 chiens atteints de tumeurs nasales et traités par radiothérapie définitive utilisant le système de classification « Adams » basé sur l'évaluation de la tumeur par tomодensitométrie, et sa version récemment modifiée, a montré que les patients présentant le stade tumoral le plus élevé et ceux présentant une atteinte de la lame criblée de l'éthmoïde, présentaient une durée de survie médiane plus courte (Adams et al. 2009). Finalement cette étude a montré que ce système de classification est corrélé à l'évolution de la maladie. Le Tableau III montre **le système de classification tomодensitométrique le plus couramment utilisé** (Adams et al. 2009).

Le bilan d'extension est assuré par la réalisation d'examens complémentaires. Le bilan d'extension thoracique est réalisé généralement par tomодensitométrie. L'alternative est la radiographie thoracique (comprenant trois incidences). La ponction à l'aiguille fine des nœuds lymphatiques régionaux apportent les informations complémentaires pour déterminer le stade tumoral selon son comportement métastatique. La ponction des nœuds lymphatiques loco-régionaux permet de distinguer une adénopathie secondaire à un processus réactionnel d'une infiltration tumorale. Enfin, la réalisation de l'examen tomодensitométrique précisera l'envahissement local de la tumeur, et son caractère invasif, permettant d'obtenir une stadification Adams.

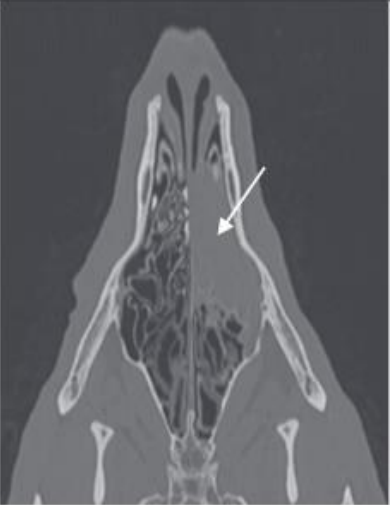
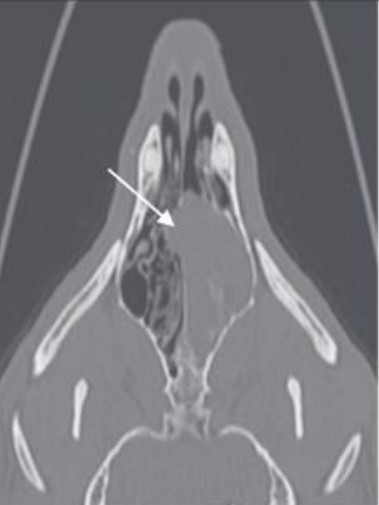
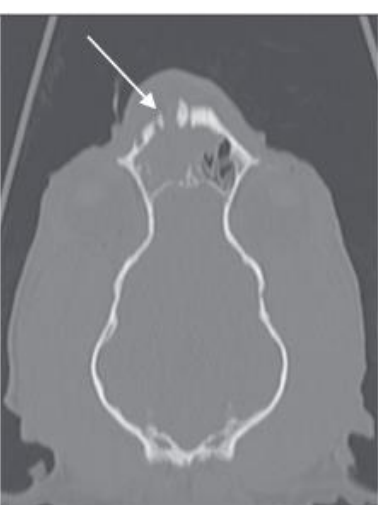

Tableau I : Tableau comparatif des différentes classifications des tumeurs nasales tenant en compte le comportement local de la tumeur et son caractère invasif d'après Withrow, Vail and Page (Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 2013)

	Théon (1993)	Adams (1998)	Adams modifié (2009)
	Stade 1 : Tumeur unilatérale ou bilatérale confinée aux voies nasales sans extension aux sinus frontaux	Stade 1 : Tumeur limitée à une cavité nasale ou un sinus paranasal, sans atteinte osseuse à l'exception des cornets nasaux	Stade 1 : Tumeur limitée à une cavité nasale ou un sinus paranasal, sans atteinte osseuse à l'exception des cornets nasaux
		Stade 2 : Toute atteinte osseuse (autre que les cornets), sans signe d'envahissement orbitaire, sous-cutané, ou sous-muqueux	Stade 2 : Toute atteinte osseuse (autre que les cornets), sans signe d'envahissement orbitaire, sous-cutané, ou sous-muqueux
	Stade 2 : tumeur bilatérale s'étendant jusqu'au sinus frontal avec érosion de tout os des cavités nasales	Stade 3 : Envahissement orbitaire, sous-cutané ou sous-muqueux	Stade 3 : Envahissement orbitaire, sous-cutané, sous-muqueux ou nasopharyngé
		Stade 4 : Extension au nasopharynx ou lyse de la lame criblée de l'éthmoïde	Stade 4 : Tumeur provoquant une lyse de la lame criblée de l'éthmoïde
Pertinence clinique	Risque prédit de rechute lorsqu'il est appliqué aux résultats radiographiques : les tumeurs de stade 2 étaient 2,3 fois plus susceptibles de rechuter que les tumeurs de stade 1	<p>Les tumeurs de stade 1 et 2 présentaient des résultats cliniques améliorés (intervalle médian sans rechute de 615 jours, survie médiane de 745 jours) par rapport aux tumeurs de stade 3 et 4 (intervalle médian sans rechute de 745 jours, survie médiane de 315 jours).</p> <p>Intervalle sans maladie prévu et survie dans une étude de RT palliative (stades 1 et 2 plus connus que les stades 3 et 4).</p>	<p>Sur la base des résultats du scanner, prédit un intervalle sans maladie et une survie, plus courts au stade 4.</p> <p>Association plus forte avec le résultat que le stade 4 d'Adams d'origine.</p> <p>Les animaux présentant une atteinte de la lame criblée (stade 4) présentaient le taux de survie le plus court (médiane 6,7 mois)</p> <p>Les animaux en stade 1 présentaient le plus long taux de survie médian (23,4 mois).</p>

Tableau II : Classification des tumeurs nasales canines prenant en compte le comportement métastatique selon le World Health Organisation staging, d'après Withrow, Vail and Page (Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 2013)

	Organisation mondiale de la santé
T : Tumeur primitive	T0 : aucun signe de tumeur
	T1 : tumeur ipsilatérale, destruction osseuse minime ou inexistante
	T2 : tumeur bilatérale et/ou destruction osseuse modérée
	T3 : tumeur envahissant les tissus voisins
N : Nœuds lymphatiques loco-régionaux (NLR)	N1 : pas de signe d'infiltration des NLR
	N2 : nœud lymphatique ipsilatéral mobilisable
	N3 : nœud lymphatique fixe
M : Métastase à distance	M1 : pas de signe de métastase à distance
	M2 : métastase à distance détectées dont les nœuds lymphatiques
Pertinence clinique	Le stade de la tumeur primaire (valeur T) n'est pas utile pour prédire les résultats cliniques dans les études où il a été évalué

Tableau III : Système de classification Adams tomodensitométrique modifié pour les tumeurs nasales canines (Adams et al. 2009) et exemples extrait de (Mortier et Blackwood 2020)

Classification tomodensito-métrique	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
Description	Tumeur limitée à une cavité nasale ou un sinus paranasal, sans atteinte osseuse à l'exception des cornets nasaux	Toute atteinte osseuse (autre que les cornets), sans signe d'envahissement orbitaire, sous-cutané, ou sous-muqueux	Envahissement orbitaire, sous-cutané, sous-muqueux ou nasopharyngé	Tumeur provoquant une lyse de la lame criblée de l'éthmoïde
Exemples	 <p data-bbox="439 1129 804 1198">Tumeur limitée à une cavité nasale</p>	 <p data-bbox="857 1129 1211 1278">Tumeur étendue, lysant partiellement le septum nasal et envahissant la cavité nasale controlatérale</p>	 <p data-bbox="1265 1129 1619 1241">Tumeur lysant l'os maxillaire et envahissant la région sous-cutanée</p>	 <p data-bbox="1695 1129 2036 1278">Extension de la tumeur à travers la lame criblée de l'éthmoïde, dans la cavité crânienne</p>

Le diagnostic se déroule en plusieurs étapes. Il repose d'abord sur une **suspicion clinique** puis le recours à l'**examen d'imagerie de choix**, en termes d'accessibilité et de résultat, l'**examen tomодensitométrique**. Enfin il repose sur le diagnostic définitif, par le recours à une **biopsie** de la masse nasale. Un bilan d'extension est également fortement recommandé.

Il existe plusieurs systèmes de classification des tumeurs nasales chez le chien. Le système principalement utilisé est la **classification d'Adams modifiée**.

F. Approche thérapeutique

Le traitement des tumeurs nasales chez les chiens vise principalement à **contrôler la tumeur primaire localement**, en raison de son agressivité et de son taux élevé de récurrence. En effet, la plupart des études rapportent des **taux de récurrence** supérieurs à **60-70 %** après divers traitements (LaDue et al. 1999; Théon et al. 1993; Adams et al. 1987; Evans et al. 1989; Adams et al. 1998; Thrall et al. 1993), ce qui montre que le contrôle local est un défi majeur, crucial pour la survie du chien. Comme le rapporte une étude rétrospective portant sur une série de 139 chiens atteints de carcinome nasal (Rassnick et al. 2006), **sans traitement**, la durée médiane de survie globale est de **95 jours**. Dans cette même étude, il est démontré que le pronostic de survie est plus défavorable lorsque les chiens présentent de l'épistaxis, avec une médiane de survie de 88 jours contre 224 jours en cas d'absence d'épistaxis.

Compte tenu de l'anatomie de la cavité nasale et des sinus associés ainsi que de la proximité de tissus sensibles comme les yeux et le cerveau, et d'une invasion osseuse précoce en cas de tumeur naso-sinusale, la résection chirurgicale complète des tumeurs nasales est souvent difficile voire impossible. Historiquement, l'ablation chirurgicale par rhinotomie a été recommandée. Cependant un taux élevé de morbidité sans amélioration significative des temps de survie par rapport aux chiens traités uniquement avec des médicaments palliatifs limite son utilisation comme seul axe thérapeutique (MacEwen, Withrow, Patnaik 1977b; Henry et al. 1998; Rassnick et al. 2006; Bowles et al. 2016). La médiane de survie après une chirurgie est approximativement comprise entre 3 et 6 mois (MacEwen, Withrow, Patnaik 1977b; Madewell et al. 1976; Laing, Binnington 1988; Holmberg et al. 1989; Henry et al. 1998). En tant que telle, la chirurgie seule n'est pas considérée comme une option de traitement de première intention. La stratégie thérapeutique actuelle propose le recours à la radiothérapie seule ou à une stratégie multimodale combinant la radiothérapie avec la chirurgie ou la chimiothérapie.

De nouvelles avancées dans les techniques d'administration de radiations qui épargnent au maximum les tissus normaux, telles que la radiothérapie à intensité modulée (IMRT) permettant de délivrer des gradients de doses élevés avec grande précision, épargnant les tissus critiques environnants (Hunley et al. 2010), la tomographie hélicoïdale (Gutiérrez et al. 2007), et la protonthérapie (Kaser-Hotz et al. 2002), sont également évaluées pour améliorer les résultats du traitement chez les chiens atteints de tumeurs nasales.

1. La radiothérapie

a) La radiothérapie théorique

(1) Définition

La **radiothérapie** est généralement définie comme la spécialité médicale utilisant les radiations ionisantes en tant qu'agent de traitement avec l'objectif de détruire les cellules cancéreuses et d'empêcher leur multiplication.

(2) Caractéristiques des radiations ionisantes

La qualité des rayonnements est dépendante de leur nature et de leur énergie, conditionnant leur pouvoir de pénétration. La radiothérapie a recours à des rayonnements de **particules** (électrons ou protons) ou bien des **ondes électromagnétiques** constituées de photons de haute énergie (rayons X, rayons gamma) (Figure 15). Les rayonnements sont soit issus d'une source radioactive comme le cobalt ou de générateurs ou d'accélérateur de particules. Ces rayonnements ionisants, que leur origine soit naturelle ou artificielle, interagissent avec la matière vivante en produisant des réactions physico-chimiques (Dillenseger, Moerschel, Zorn 2016). Depuis les années 1990 **les rayons X mégavoltage** produits par des accélérateurs linaires sont devenus le rayonnement le plus couramment utilisé chez les humains et les petits animaux (Connell et Hellman, 2009).

Dans le cadre des tumeurs nasales, les rayonnements ionisants correspondent à l'émission d'ondes électromagnétiques, permettant une meilleure pénétration. La radiothérapie orthovoltage est considérée comme inappropriée pour les tumeurs nasales en raison d'une énergie insuffisante pour parvenir jusqu'à la tumeur nasale (Iseri et al. 2022). De même, en raison de la pénétration limitée des tissus, la radiothérapie par faisceau d'électron n'est pas adaptée dans ce contexte.

(3) Techniques d'application

Il existe deux types de radiothérapie, la radiothérapie **externe** et la radiothérapie **interne**. La première technique a recours à une source de rayonnement placée en dehors du patient. Les rayons traversent la peau (transcutanée) pour atteindre la zone à traiter. Dans le cadre des traitements des tumeurs nasales, nous avons recours à cette radiothérapie. Il existe ensuite différentes catégories de radiothérapie externe (Figure 15) :

- **La radiothérapie conformationnelle 3D** : elle fait correspondre le volume irradié au volume de la tumeur, en épargnant au maximum les tissus sains avoisinants.
- **La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité** : elle permet de moduler la dose délivrée au cours de la séance par chacun des faisceaux, permettant de mieux protéger les tissus sains.
- **La radiothérapie stéréotaxique** : elle consiste à irradier une zone du corps de manière très précise, avec des doses élevées et un fractionnement faible, (hypofractionnement), tout en évitant les organes à risque adjacents.
- **La radiochirurgie stéréotaxique** est un traitement non fractionné, délivrant en une seule séance la dose totale. L'objectif est d'obtenir une nécrose localisée et ciblée du tissu.

La radiothérapie interne, aussi appelée curiethérapie, consiste à placer la source de rayonnement à l'intérieur de l'organisme du patient. Ces sources radioactives sont alors placées dans une cavité ou directement au sein d'un organe. Comme ce type de radiothérapie n'est pas employé pour le traitement des tumeurs nasales, aucun détail supplémentaire ne sera fourni à ce sujet.

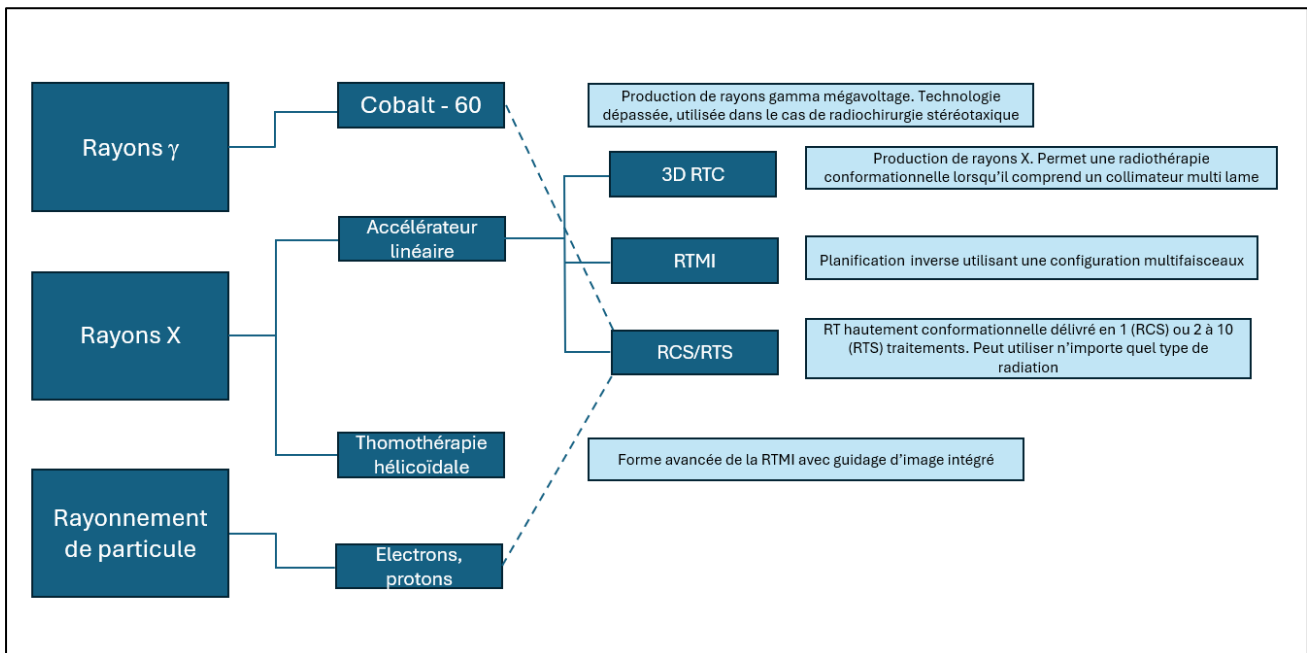


Figure 15 : Principaux types d'unités de radiothérapie (RT) externe et système de planification ; 3D RTC : radiothérapie 3D conformationnelle, IMRT : radiothérapie à modulation d'intensité ; RCS : radiochirurgie stéréotaxique ; RTS : radiothérapie stéréotaxique (d'après Mortier et Blackwood 2020)

(4) Indications

La radiothérapie s'inscrit dans une prise en charge multimodale, étant très souvent associée à de la chirurgie et de la chimiothérapie.

Les indications de la radiothérapie sont **doubles**, elle peut être **curative** ou **palliative** (Dillenseger, Moerschel, Zorn 2016) :

La radiothérapie est dite **curative ou définitive** dès lors qu'elle est prescrite dans le but de **guérir l'animal**. L'objectif est de stériliser les cellules cancéreuses sur le plan locorégional et de prévenir ainsi de la récurrence ou de la dissémination (Dillenseger, Moerschel, Zorn 2016). Les protocoles de radiothérapie curative sont longs car ils ont recours à des doses élevées. Pour augmenter les doses administrées, plusieurs séances de radiothérapie sont nécessaires. Cette approche permet de mieux protéger les tissus sains en leur donnant le temps de se régénérer entre les séances. Cependant, les cellules cancéreuses résistantes continuent à se multiplier durant ces intervalles. Ainsi, on cherche à rapprocher les sessions pour contrer cette prolifération. Néanmoins, il est crucial de laisser suffisamment de temps aux tissus sains pour récupérer. Par conséquent, la fréquence des séances est restreinte par la tolérance des tissus sains irradiés. Ce délai de récupération est d'au moins 6 heures, mais de nombreux tissus nécessitent un laps de temps plus long (comme la moelle épinière ou le cerveau)

La radiothérapie est dite **palliative** dès lors qu'elle est prescrite dans le but de **freiner l'évolution** de la tumeur (Dillenseger, Moerschel, Zorn 2016) ou pour des raisons pratiques ou économiques. Les protocoles de radiothérapie palliative sont plus courts car ils ont recours à des doses délivrées dans les limites de la tolérance. L'hypofractionnement permet aux cellules normales de se réparer et de repeupler les tissus entre chaque traitement, ce qui minimise la toxicité aiguë.

(5) Application aux traitements en radiothérapie externe

La radiothérapie externe est fondée sur l'étalement et le fractionnement de la dose d'irradiation pour permettre, entre chaque séance, aux tissus sains traversés par le faisceau d'irradiation de se régénérer plus rapidement que la tumeur. La radiothérapie vise à délivrer de la manière la plus précise et la plus limitée possible, la dose prescrite au volume prescrit. Le protocole de traitement de la radiothérapie devra comporter les étapes suivantes (Dillenseger, Moerschel, Zorn 2016) :

- La définition des volumes à traiter ;
- La dose totale à délivrer à chacun des volumes ;
- Les organes et tissus à protéger.

(a) Définition et construction des volumes :

Afin d'établir les différents volumes, il faut alors s'appuyer sur : l'examen clinique, les **examens d'imagerie**, le résultat anatomopathologique, les données de cancérologie relative à la tumeur, le type de tumeur et le siège de la localisation. Cela aboutit à la formation des volumes « planifiés », comprenant le volume tumoral et les zones présentant un risque d'envahissement.

Ces volumes sont définis ainsi selon les rapports ICRU 50 et 62 (Chavaudra et Bridier 2001) (Figure 16) :

- Le **volume tumoral** ou *gross tumor volum* (GTV) correspond à la tumeur et aux tissus envahis macroscopiquement par du tissu cancéreux, objectivé à l'examen clinique mais surtout objectivé aux examens d'imagerie (scanner de dosimétrie).
- Le **volume clinique** ou *clinical target volume* (CTV) correspond au volume tumoral additionné à autre volume dont la probabilité d'infiltration tumorale est très grande. Ces volumes peuvent être continus (à proximité) ou discontinus (infiltration des nœuds lymphatiques), et ils sont basés sur les connaissances de la tumeur, du type histologique et de son comportement.
- Le **volume planifié** ou *planning target volume* (PTV) correspond au CTV augmenté d'une marge dite de « sécurité ». Cette marge tient compte des mouvements de l'animal (notamment lors de la respiration), et d'un léger décalage lors du positionnement.
- Le **volume traité** ou *treated volum* (TV) correspond au volume de tissu recevant une dose dont la valeur est au moins égale à la dose minimale du volume planifié.
- Le **volume irradié** ou *irradiated volume* (IV) correspond au volume recevant une certaine proportion de la dose prescrite, suffisante pour être prise en compte.

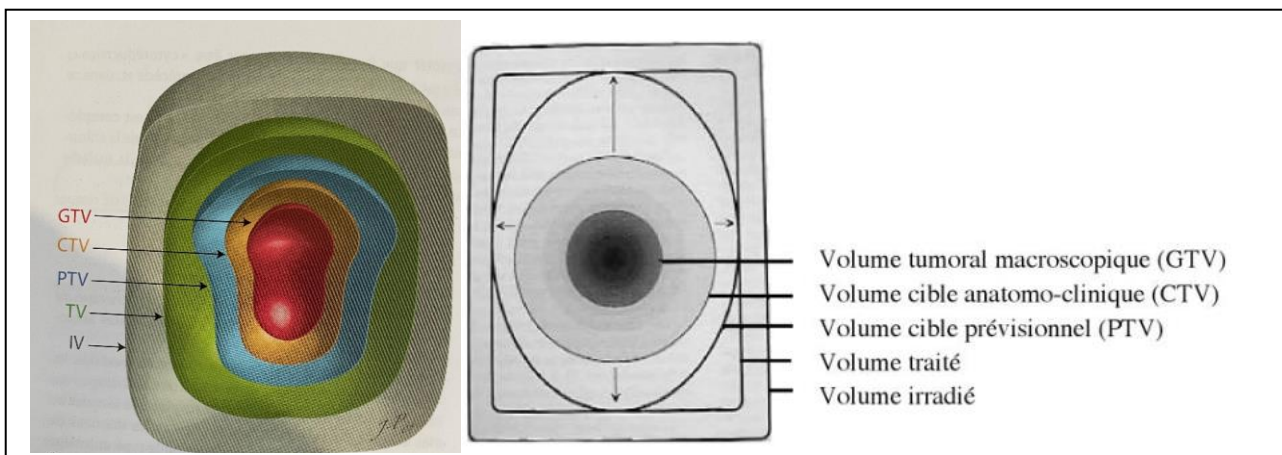


Figure 16 : Construction des différents volumes concernés par l'irradiation. (Représentation schématique d'après le rapport ICRU 50, 1993) (Chavaudra et Bridier 2001)

Les **organes sensibles**, *critical volume*, situés à proximité du volume planifié seront identifiés et si possible exclus du volume irradié. Ils feront l'objet d'un traçage de contour et d'une étude dosimétrique.

La **dose totale** correspond à la dose qui doit être délivrée de la façon la plus homogène possible à l'ensemble du PTV. Elle est exprimée en grays (Gy). Elle est variable et sera fonction du type histologique de la tumeur, des cas cliniques et des traitements annexes.

L'**étalement** concerne la durée totale du traitement entre la première et la dernière séance (y compris ceux où il n'y a pas de séance). Il s'exprime en nombre de jours ou en nombre de séances.

Le **fractionnement** vient compléter la notion d'étalement, il précise le nombre de séances effectives contenue dans la durée totale du traitement, il indique donc la dose par séance.

(b) *En pratique*

Afin de créer un plan de radiothérapie conformationnelle, les étapes à réaliser sont en premier lieu l'acquisition d'un examen tomодensitométrique du patient, également appelé **scanner de dosimétrie**.

Cet examen a plusieurs objectifs :

- Il sert à positionner l'animal dans un « moule » qui sera réutiliser au cours des séances de radiothérapie, afin que l'animal soit toujours dans la position dans laquelle le plan de radiothérapie a été réalisé.
- Il sert également pour ses images en coupe dans la réalisation du plan de radiothérapie.

Il faut ensuite délimiter les volumes cibles (tumeurs et les « marges ») et identifier les organes à risque. Enfin, à l'aide d'un logiciel de planification, il faut créer le plan de traitement. Les différents contours font l'objet de reconstructions qui permettront de visualiser les volumes à traiter dans différents plans de coupe. Le logiciel calcule la dose à délivrer en minimisant la dose aux organes sensibles, tout en conservant une dose convenable délivrée à la tumeur.

Installation du patient sur la table de radiothérapie :

- Installation de l'animal anesthésié dans son moule sur la table de radiothérapie.
- Application d'une compresse mouillée sur la surface dorsale du nez du chien pour simuler une densité tissulaire, afin que les ondes électromagnétiques traversent la matière avant d'atteindre les tissus superficiels devant être irradiés.

Avant chaque séance de radiothérapie un scanner de pré-traitement est réalisé afin de comparer la position de l'animal à celle obtenue lors du scanner de dosimétrie. Les images obtenues sont superposées à celle du scanner de dosimétrie. Puis à l'aide d'un logiciel les

coordonnées de la table selon lesquelles le patient obtient le positionnement initialement acquis sont appliquées, permettant un déplacement automatique de la table. La prescription de la dose se fait à l'isocentre, c'est pourquoi la tumeur est placée à ce point.

(6) L'évolution des techniques

Grâce aux progrès technologiques, de nouvelles modalités de radiothérapie se sont développées, afin de mieux cibler la tumeur et diminuer les effets indésirables. La radiothérapie à modulation d'intensité sera seulement décrite, dans la mesure où elle reste majoritaire par rapport aux autres techniques évoluées (stéréotaxique etc.).

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT) (Intensity-modulated radiation therapy) est une radiothérapie conformationnelle 3D au cours de laquelle la fluence (quantité de photons par unité de surface) de chacun des faisceaux est modulée (Dillenseger, Moerschel, Zorn 2016). Ce sont les collimateurs multilames qui permettent de réaliser cette modulation, grâce aux déplacements des lames au cours d'une séance, générant des variations de dose sur l'ensemble du champ. Il est alors possible de traiter des tumeurs de formes complexes et de préserver davantage les organes avoisinants, en réduisant la toxicité aiguë mais surtout la toxicité à long terme. L'IMRT repose sur un système de planification inverse, où le logiciel calcule l'information spatiale pour produire une configuration de faisceau plus complexe (Mayer-Stankeová et al. 2009). Les structures importantes telles que la tumeur et les tissus radiosensibles voisins sont identifiées sur chaque coupe de tomographie. Chaque structure est ensuite délimitée à l'aide d'un logiciel et une reconstruction tridimensionnelle de la région analysée est créée. Les objectifs de dose pour chaque tissu délimité sont ensuite définis et l'ordinateur élabore un plan qui permettra d'atteindre au mieux les objectifs de dose demandés (Hunley et al. 2010). Cela permet à la dose irradiée de se conformer plus précisément à la forme tridimensionnelle de la tumeur, en modulant l'intensité du faisceau de rayonnement, et en utilisant ainsi de nombreux petits faisceaux délivrant des doses différentes. Les tumeurs nasales sont d'excellents modèles pour bénéficier de l'IMRT. L'IMRT permet d'épargner les yeux et le cerveau, réduisant ainsi les morbidités liées au traitement tout en assurant une homogénéité de dose à la tumeur.

Certains médicaments de chimiothérapie sont utilisés lors des séances de radiothérapie pour leur capacité à rendre les cellules cancéreuses plus sensibles aux rayonnements et augmenter ainsi l'efficacité de la séance. On parle alors de radio sensibilisation.

b) Traitement de choix des tumeurs nasales

En raison de la faible incidence de métastases au moment du diagnostic et de l'incapacité de guérir par la chirurgie, la radiothérapie est le traitement de choix pour les tumeurs nasales. La radiothérapie utilisant **un rayonnement mégavoltage à haute énergie** (source de cobalt ou accélérateur linéaire) comme seule modalité de traitement est devenue la thérapie de choix à des fins curatives ou palliatives pour ces tumeurs. Les objectifs de ce traitement comprennent à la fois la **maximisation du contrôle locale de la tumeur** (approche définitive ou intention curative) et **l'atténuation à court terme des signes cliniques**. La radiothérapie présente l'avantage de traiter la totalité de la cavité nasale, y compris les os, tout en évitant l'atteinte oculaire et le système nerveux. Son utilisation a été associée à un meilleur taux de survie par rapport au traitement sans radiothérapie. Malgré l'incapacité de la radiothérapie à guérir la plupart des chiens, de nombreux patients traités par radiothérapie bénéficient de durées relativement longues de contrôle local de la maladie, d'améliorations des signes cliniques et d'une meilleure qualité de vie.

(1) Radiothérapie curative

Les protocoles de radiothérapie à visée curative s'établissent sur **deux à quatre semaines**, avec une administration quotidienne ou tous les deux jours de petites fractions (3 à 4,2 Gy) administrées en **10 à 18 traitements**, afin d'obtenir une dose finale totale de rayonnement de **42 à 54 Gy** (Théon et al. 1993; Adams et al. 1998; 2009; 1987; Lana et al. 2004; Adams et al. 2005; Lawrence et al. 2010). La médiane du temps de survie des chiens ayant suivi un protocole de radiothérapie mégavoltage à intention curative varie de **8 à 19,7 mois** (Théon et al. 1993; Adams et al. 1998; 2009; McEntee et al. 1991, p. 27; Lana et al. 2004; Adams et al. 2005; Lawrence et al. 2010; Morris et al. 1994; Nadeau et al. 2004; Hunley et al. 2010). Les études sur la radiothérapie finement fractionnée (avec ou sans modulation d'intensité) ont obtenu des taux de survie à 1 et 2 ans, varient de 43 % à 68 % (1 an) et de 11 % à 44 % (2 ans) (Théon et al. 1993; Adams et al. 1998; McEntee et al. 1991, p. 27; Adams et al. 2005; Lana et al. 2004; Hunley et al. 2010).

(2) Radiothérapie palliative

Contrairement aux protocoles de radiothérapie à visée curative, des protocoles moins intensifs peuvent être utilisés pour **soulager les signes cliniques** liés à la tumeur. Afin de limiter les effets indésirables, ces protocoles palliatifs (hypofractionnés), sont utilisés pour améliorer la qualité de vie du chien tout en minimisant la toxicité aiguë des rayonnements et en augmentant le temps de survie en comparaison avec les chiens non traités (Rassnick et al. 2006). La plupart des protocoles palliatifs impliquent des traitements fractionnés grossiers (**6 à 9 Gy**) administrés chaque semaine ou toutes les deux semaines (Buchholz et al. 2009; Belshaw et al. 2011; Mellanby et al. 2002; Maruo et al. 2011), pour une dose totale délivrée

de **32 Gy en moyenne**. Les patients soumis à une radiothérapie palliative ont des durées de survie et des taux de contrôle des tumeurs plus courts que dans les cas où les protocoles de radiothérapie sont plus agressifs. Les taux de résolution des signes cliniques avec les protocoles palliatifs restent cependant élevés, de l'ordre de 65% à 100% (Tan-Coleman et al. 2013; Gieger et al. 2008) (Buchholz et al. 2009; Mellanby et al. 2002; Maruo et al. 2011), associé à une morbidité limitée liée aux effets secondaires aigus. La durée médiane du contrôle des signes cliniques rapportée varie de **120 à 300 jours** (Tan-Coleman et al. 2013 ; Gieger et al. 2008 ; Buchholz et al. 2009). Les toxicités aiguës affectant la peau et la muqueuse buccale sont généralement légères et de courte durée. **Les durées médianes de survie** varient dans les études de **146 à 300 jours**. (Tan-Coleman et al. 2013; Gieger et al. 2008) (Buchholz et al. 2009; Belshaw et al. 2011; Mellanby et al. 2002; Maruo et al. 2011). Une étude évaluant une radiothérapie palliative grossièrement fractionnée utilisant une planification de traitement tridimensionnelle basée sur la tomographie par ordinateur chez 38 chiens atteints de tumeurs nasales a été rapportée (Buchholz et al. 2009). Tous les chiens traités présentaient une amélioration de leurs signes cliniques après la fin du traitement palliatif, et la durée de survie médiane rapportée pour ce groupe de 38 chiens était de 10 mois. Cette durée médiane de survie est en accord avec celles obtenues dans d'autres études (Lana et al. 2004) (Buchholz et al. 2009; Gieger et al. 2008). Le taux de réponse à la radiothérapie palliative en termes de résolution des signes cliniques montre l'amélioration de la qualité de vie de ces chiens.

(3) Les effets secondaires

Les rayonnements ionisants exercent leurs effets thérapeutiques par la rupture directe et indirecte de l'ADN cellulaire. Ainsi, les cellules tumorales exposées aux rayonnements ionisants subiront une mort cellulaire programmée en raison de dommages irréparables à l'ADN. Cet effet net de la mort cellulaire se traduit cliniquement par une diminution de la masse tumorale. Cependant, les dommages causés à l'ADN cellulaire par les rayonnements ionisants ne sont pas spécifiques aux cellules tumorales mais affecteront toutes les cellules situées dans le champ de rayonnement, y compris les cellules stromales normales associées à la cavité nasale. Cependant, il est important de noter que toutes les cellules ne réagissent pas de la même manière aux rayonnements émis : les cellules tumorales sont généralement plus sensibles à ces rayonnements que les cellules saines. La sensibilité des cellules dépend de plusieurs facteurs, notamment :

- **La vitesse de division cellulaire** : Les rayonnements ont tendance à causer des dommages principalement aux cellules à division rapide, telles que les cellules tumorales ou certaines cellules des tissus sains (par exemple, celles de la peau), en raison de leur rapide renouvellement.
- **Les capacités de réparation des dommages génétiques** : Les cellules saines ont généralement une capacité plus élevée à réparer les dommages causés par les rayonnements.

- **Le niveau d'oxygénation cellulaire** : Les cellules bien oxygénées sont plus sensibles à la radiothérapie.
- **Le stade du cycle cellulaire** : Le stade du cycle cellulaire peut influencer la sensibilité des cellules à la radiothérapie

Les effets indésirables sur les tissus normaux environnants peuvent être classés en deux catégories selon la vitesse de division cellulaire du tissu affecté. Les **toxicités aiguës** et **tardives** affectent respectivement les tissus à renouvellement **rapide et lent**, et dépendent de la dose quotidienne reçue par le tissu, de la dose totale, de la durée globale du traitement et du volume de tissu traité (Withrow, Vail, Page, 2013).

Les **effets aigus** se développent notamment au niveau des cellules épithéliales basales, et les effets secondaires sont généralement autolimités. Ces effets secondaires aigus affectent la cavité buccale (muqueuse buccale, mucite), les yeux (kerato-conjonctivite et blépharite), la cavité nasale (rhinite), la peau (desquamation). Ils apparaissent au cours des trois ou quatre premières semaines de traitement et disparaissent dans les deux ou trois semaines suivant la fin du traitement (Théon et al. 1993; Adams et al. 1998; McEntee et al. 1991; Lawrence et al. 2010; Thrall et al. 1993). Des traitements de soutien peuvent être prescrits au cours de cette période, tel qu'une prise en charge de la douleur à l'aide d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou des opioïdes ; mais également des antibiotiques et des larmes artificielles jusqu'à disparition des effets aigus.

Les **effets secondaires tardifs** affectent quant à eux des tissus dont la capacité de réplication est lente ou minimale. Les tissus susceptibles d'être affectés sont le cristallin (cataractes), la cornée (kératite, atrophie, kérato-conjonctivite sèche), l'uvéa antérieure (uvéite), la rétine (hémorragie et dégénérescence), le tissu neuronal (nécrose cérébrale, provoquant des modifications neurologiques et/ou des convulsions et dégénérescence du nerf optique), les os (ostéonécrose) et la peau (fibrose). Le cristallin a une faible tolérance aux radiations et la formation de **cataracte** est une complication tardive courante associée à une irradiation oculaire ; la cécité peut également résulter de modifications rétinienne qui se développent après une exposition à des doses totales élevées de rayonnement. Ces effets sont plus rares mais plus préjudiciables et plus durables et parfois irréversibles. Ils sont limités par la dose et dictent les doses maximales tolérées de radiations ionisantes délivrées aux tissus normaux dans le champ de traitement. Ils apparaissent en général six mois ou plus après la fin du traitement par radiothérapie.

Dans le cadre des tumeurs nasales, la radiothérapie externe a recours aux rayonnements ionisants correspondant à **l'émission de rayons X mégavoltage**, permettant une meilleure pénétration. Le type de radiothérapie le plus couramment utilisé est la **radiothérapie conformationnelle**.

La radiothérapie sera soit **curative** ou **palliative** selon la présentation tumorale et la volonté des propriétaires. La radiothérapie est aujourd'hui le traitement de choix pour les tumeurs nasales, utilisée seule ou associée à de la chimiothérapie ou chirurgie. La radiothérapie est responsable de nombreux effets secondaires, aigus et/ou tardifs.

2. La chirurgie : traitement unique ou combiné

Comme démontré précédemment, l'utilisation de chirurgie comme seul traitement des tumeurs nasales chez le chien n'est pas la recommandation actuelle, compte tenu du taux de morbidité élevé, et sans prolongation significative des durées de survie. Cependant il existe des débats sur l'association d'une radiothérapie et d'une résection chirurgicale pour la prise en charge des tumeurs nasales chez le chien.

De nombreuses études ne démontrent aucun bénéfice supplémentaire lorsque la chirurgie est associée à la radiothérapie pour la prise en charge localisée des tumeurs nasales. Une analyse rétrospective des temps de survie chez les chiens atteints de tumeurs intranasales a été réalisée avec 139 chiens, traités par radiothérapie seule ou par radiothérapie avec chirurgie cytoréductrice (Yoon et al. 2008). Les temps de survie médians n'ont pas été améliorés de manière significative. Ces résultats sont cohérents avec ceux retrouvés dans d'autres études, dans lesquelles l'initiation d'une **chirurgie cytoréductrice en amont d'une radiothérapie** ne s'est également pas révélée bénéfique pour prolonger la durée de survie (LaDue et al. 1999; Yoon et al. 2008; Northrup et al. 2001; Théon et al. 1993; Adams et al. 1987; Evans et al. 1989).

Alors que des études plus anciennes évaluaient les effets de la chirurgie suivie d'une radiothérapie, une étude récente a évalué les effets de la radiothérapie suivie d'une exentération chirurgicale de la cavité nasale. Dans cette étude, l'objectif était de comparer les résultats à long terme de la radiothérapie seule par rapport à la **radiothérapie suivie d'une exentération de la cavité nasale** (Adams et al. 2005). Ainsi, 53 chiens ont été traités par radiothérapie administrée en 10 fractions de 4,2 Gy, et un sous-groupe de 13 chiens a subi une exentération chirurgicale si une tumeur persistante ou récurrente était observée. Il est intéressant de noter que les chiens traités par radiothérapie suivie par exentération chirurgicale des fosses nasales avaient une durée de survie médiane de **47,7 mois**, soit beaucoup plus longue que les chiens recevant uniquement une radiothérapie, qui avaient une durée de survie médiane de **19,7 mois**. Les taux de survie à deux et trois ans étaient respectivement de 44 % et 24 % pour les chiens du groupe de radiothérapie et 69% et 58% pour le groupe ayant reçu la chirurgie. Les taux de récurrence des tumeurs locales n'étaient pas

significativement différents entre les groupes de traitement, mais les complications chroniques, notamment l'ostéomyélite et la rhinite, étaient significativement plus élevées chez les chiens traités par radiothérapie et exentération chirurgicale.

La chirurgie seule n'est pas le traitement de choix des tumeurs nasales. Il semblerait que le recours à une **exentération chirurgicale en post radiothérapie** pourrait augmenter la médiane de survie.

3. La chimiothérapie comme monothérapie ou adjuvant à la radiothérapie

Habituellement, la chimiothérapie est indiquée pour le traitement des tumeurs métastatiques disséminées ou pour le traitement des tumeurs à cellules rondes (lymphome par exemple). Cependant, l'obtention de concentrations élevées au sein du microenvironnement de la tumeur nasale pourrait permettre à la chimiothérapie systémique d'exercer des effets anticancéreux directs. Peu d'études ont été menées pour déterminer l'efficacité de la chimiothérapie en monothérapie pour la prise en charge des tumeurs nasales. Une étude portant sur 11 chiens a démontré que le traitement cisplatine en monothérapie fut bénéfique pour certains chiens (Hahn et al. 1992). Un taux de réponse clinique de 27% associé à une rémission confirmée radiographiquement, a été rapportée dans une étude portant sur 11 chiens. Une amélioration des signes cliniques a été rapportée chez tous les chiens, chez qui une durée médiane de survie de 5 mois a été relatée. Une seconde étude a cherché à évaluer un protocole de chimiothérapie associant la doxorubicine, la carboplatine et le piroxicam oral chez 8 chiens atteints d'une tumeur nasale de stade avancé. La durée médiane de survie était de 210 jours (variant de 150 à 960 jours), associée à un taux de réponse clinique de 75% (Langova et al. 2004). Tous les chiens ont connu une résolution de leurs signes cliniques après une à deux doses de chimiothérapie, et le protocole a été bien toléré. Ces résultats sont encourageants et favorables cependant, à la vue de l'effectif faible de cette étude, il serait nécessaire de répéter ce protocole sur d'autres chiens pour confirmer ces résultats. Une autre étude portant sur 29 chiens recevant de la doxorubicine, du carboplatine et du piroxicam a rapporté une durée médiane de survie de 234 jours. La plupart des chiens de cette étude présentaient des carcinomes nasaux, mais 4 chiens atteints de sarcomes avaient une durée médiane de survie de 448 jours. Des effets indésirables ont été signalés après 28% des traitements administrés, 69% des chiens en présentaient au moins un (Woodruff, Heading, Bennett 2019).

La chimiothérapie est rarement utilisée en monothérapie dans le contexte des tumeurs nasales chez le chien. C'est pourquoi un plus grand nombre d'études se sont concentrées sur l'évaluation de produits chimio-thérapeutiques, tels que la cisplatine, en tant **qu'agent**

radiosensibilisant plutôt que de médicaments cytotoxiques directs. Dans une petite étude préliminaire, 13 chiens atteints de tumeurs malignes de la cavité nasale ont été traités avec une combinaison de cisplatine à libération lente (sous forme de polymère implanté par voie intramusculaire) et de rayonnement mégavoltage, pour évaluer ce système comme radiosensibilisateur. Lorsqu'il est combiné avec des radiations, ce système d'administration de cisplatine n'a provoqué aucune toxicité systémique et une réaction tissulaire locale au site d'implantation du polymère a été observée chez seulement 15% des chiens. Les effets secondaires aigus des radiations sur les tissus normaux n'ont pas été exacerbés par la radiosensibilisation. Il est important de constater que la durée médiane de survie obtenue dans cette petite étude était de 580 jours (Lana et al. 1997). Dans une seconde étude rétrospective cumulant davantage de cas, 51 chiens atteints d'une tumeur nasale soumis au même protocole combiné ont également démontré des temps de survie exceptionnellement bons (médiane de 15,8 mois, 474 jours en durée médiane de survie) (Lana et al. 2004). L'ensemble de ces résultats justifient une étude plus approfondie pour élucider d'éventuels autres médicaments potentialisant les radiations.

Enfin, une troisième étude a comparé les temps de survie de chiens atteints de tumeurs nasales traités par radiothérapie seule ou par radiothérapie en association avec du cisplatine intraveineux à faible dose (7,5 mg/m²) tous les deux jours. Étant donné l'absence de commercialisation du polymère de cisplatine, cette étude cherchait une autre stratégie d'administration, dans ce cas par bolus intermittent à faible dose. Bien qu'une faible dose de cisplatine administrée tous les deux jours ait entraîné une azotémie chez certains chiens, dans l'ensemble, le protocole a été bien toléré mais n'a pas réussi à améliorer les temps de survie par rapport aux chiens traités par radiothérapie seule (Nadeau et al. 2004).

La chimiothérapie est peu utilisée en monothérapie pour les tumeurs nasales. C'est pourquoi la chimiothérapie a plutôt tendance à être utilisée en tant que **radiosensibilisant**.

4. Amélioration des approches thérapeutiques

Compte tenu de l'atteinte des tissus sains au cours de la radiothérapie, les progrès technologiques récents se sont concentrés sur l'amélioration du ciblage conformationnel afin de réduire et minimiser le volume de tissus sains exposés aux rayonnements ionisants, ayant comme objectif de réduire les effets secondaires aigus comme tardifs. Deux nouvelles technologies répondent à la thérapie conformationnelle : la radiothérapie stéréotaxique et l'IMRT.

Une première étude portant sur 12 chiens atteints de tumeurs nasales et traités par radiothérapie à modulation d'intensité a documenté l'efficacité de l'IMRT et caractérisé la

fréquence et la gravité des effets secondaires (Hunley et al. 2010). L'**IMRT** a fourni une durée de survie médiane de **446 jours** ainsi qu'une **toxicité aiguë minimale** et une **faible incidence des effets tardifs**. Dans une seconde étude (Lawrence et al. 2010), 31 chiens atteints d'une tumeur nasale ont reçu un traitement de radiothérapie à modulation d'intensité. La toxicité oculaire a été évaluée ainsi que la médiane de survie globale. Chaque paramètre a été comparées à un groupe témoin traité par radiothérapie bidimensionnelle (2D-RT). Dans cette étude, l'IMRT a exercé des effets anticancéreux similaires à ceux de la radiothérapie bidimensionnelle conventionnelle (avec des durées de survie de 411 jours contre 420 jours, respectivement) mais a considérablement réduit l'incidence et la gravité des effets précoces et tardifs sur les yeux. Ces deux premières études d'IMRT indiquent que cette technique d'administration de rayonnement fournit des **effets thérapeutiques équivalents** à la radiothérapie bidimensionnelle conventionnelle mais, plus important encore, réduit l'incidence et la gravité de la toxicité des rayonnements pour les tissus normaux environnants.

L'IMRT peut également être associée à de nouvelles techniques de radiothérapie comme la radiothérapie stéréotaxique (RTS). La RTS est une forme de radiothérapie à dose intense et fortement hypofractionnée qui implique l'administration précise de fortes doses fractionnées de rayonnement à une cible bien définie avec une diminution rapide de la dose, permettant aux structures critiques à proximité d'être épargné par de nombreux effets secondaires aigus associés à la RT fractionnée traditionnelle (Gieger, Nolan 2018). Cette technique convient parfaitement aux petites cibles tumorales bien définies, bien que les progrès de la technologie d'administration de rayonnement aient permis une application réussie dans des tumeurs plus grosses. Le haut degré de précision est obtenu en fournissant de nombreux sous-champs irréguliers à l'aide d'un logiciel spécialisé et d'un collimateur multilame. Les programmes de fractionnement RTS impliquent généralement un traitement quotidien pendant 1 à 3 jours, ce qui présente des avantages pratiques évidents par rapport aux programmes fractionnés conventionnels qui prennent des semaines (Withrow, Vail, Page, 2013). Une étude récente avait pour objectif de décrire les résultats associés aux tumeurs nasales non lymphomateuses chez le chien, ainsi que les effets secondaires associés à un protocole RTS (10 Gy × 3, par jour) délivré par IMRT basé sur un accélérateur linéaire (Gieger et Nolan 2018). La survie sans progression (SSP) médiane de 354 jours et la durée de survie médiane de 586 jours sont similaires ou supérieures aux études publiées précédemment sur des chiens traités avec divers protocoles de RT. Une collecte d'informations et un suivi continu seront nécessaires pour confirmer une faible incidence de toxicité tardive des radiations et pour évaluer davantage les effets du stade et du type de tumeur sur les résultats, caractérisant ainsi plus complètement l'efficacité clinique.

D'autres approches thérapeutiques des tumeurs nasales ont été étudiées, incluant la protonthérapie. Cette technique repose sur l'émission de faisceaux de protons, dont la dose de rayonnement chute brutalement à la fin de sa trajectoire. Cela permet une administration de rayonnement ciblée avec précision tout en épargnant les tissus sains (Mayer-Stankeová

et al. 2009). Un petit essai clinique impliquant neuf chiens atteints de tumeurs nasales traités par protonthérapie, ont démontré un temps moyen de survie similaire à ceux traités par radiothérapie conventionnelle (Mayer-Stankeová et al. 2009), cependant la toxicité des radiations était moins sévère. La faible disponibilité de ces irradiateurs à protons rend peu probable cette technique malgré tout prometteuse.

Le recours à d'autres thérapeutiques est également possible comme l'utilisation d'inhibiteur des tyrosines kinases et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens en lien avec l'expression du récepteur du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGFR) (Gramer et al. 2017) pour la première, et avec l'activité de la cyclo-oxygénase-2 (Belshaw et al. 2011) pour la seconde thérapie, au sein des tumeurs nasales. L'électro chimiothérapie est rarement utilisée dans les tumeurs nasales.

Au regard des effets secondaires provoqués par la radiothérapie, de nouvelles technologies ont vu le jour pour limiter au mieux ces effets. Il s'agit de la **radiochirurgie stéréotaxique et la radiothérapie par modulation d'intensité**. Ces techniques permettent d'augmenter la dose de rayonnements à la tumeur, tout en limitant la dose délivrée au tissu environnant.

G. Facteurs pronostiques

L'importance des facteurs pronostiques dans le traitement des tumeurs nasales chez le chien reste controversée. Les facteurs prédictifs négatifs de survie d'après différentes études comprennent **l'âge** (>10 ans) (LaDue et al. 1999), **l'épistaxis** (Rassnick et al. 2006), **la durée des signes cliniques** (Gieger et al. 2008), **le stade avancé** de la tumeur locale (LaDue et al. 1999; Théon et al. 1993; Adams et al. 1998) (selon la classification World Human Organisation), **la présence de métastases** pulmonaires ou aux nœuds lymphatiques loco-régionaux (LaDue et al. 1999; Henry et al. 1998), **le sous-type histologique** (en particulier carcinome épidermoïde, indifférencié et anaplasique) (Adams et al. 2009; Théon et al. 1993; Adams et al. 1987). Une récente étude rétrospective a évalué la signification pronostique de l'histologie tumorale et de quatre méthodes de classification par tomodynamométrie chez 94 chiens atteints d'une tumeur nasale, provenant de trois établissements vétérinaires et traité par radiothérapie curative. (Adams et al. 2009). Une corrélation a été démontrée entre les résultats cliniques et le système tumoral d'Adams modifié. A partir des résultats obtenus, il a été démontré que les chiens présentant une atteinte de la lame criblée de l'éthmoïde, identifiée par tomodynamométrie, ont une médiane de survie sans maladie (ou sans progression) (SSP) et une survie globale (SG) plus courtes. Ce sous-groupe de chiens présentait, en effet, une médiane de survie sans maladie de 3,8 mois et une médiane de survie globale de 6,7 mois, par rapport aux chiens atteints de tumeurs nasales unilatérales sans atteinte osseuse chez lesquels la médiane de la SSP et

la médiane de la SG étaient respectivement de 6,5 et 23 mois. De plus, l'étude a également montré l'influence pronostic de sous-types histologiques. En regroupant 23 chiens atteints de carcinomes anaplasiques, épidermoïdes ou indifférenciés, et les considérant comme un groupe distinct des 56 chiens atteints d'adénocarcinome ou de carcinome bien différencié, ils présentaient alors une SSP significativement moins bonne que les chiens atteints d'un sarcome nasal. Une autre étude a également montré un pronostic plus défavorable pour ces autres sous-types de carcinomes (Woodruff, Heading, Bennett 2019). Les sarcomes et en particulier les chondrosarcomes, traités par radiothérapie ont été associé à un meilleur pronostic que les carcinomes (Sones et al. 2013).

L'importance des facteurs pronostiques dans le traitement des tumeurs nasales chez le chien reste controversée. Les facteurs prédictifs négatifs de survie d'après différentes études comprennent **l'âge** (>10 ans), **l'épistaxis**, **la durée des signes cliniques**, **le stade avancé** de la tumeur locale (selon la classification World Human Organisation), **la présence de métastases** pulmonaires ou aux nœuds lymphatiques loco-régionaux, **le sous-type histologique** (en particulier carcinome épidermoïde, indifférencié et anaplasique).

H. Synthèse des possibilités thérapeutiques

La radiothérapie est actuellement reconnue comme **le traitement de référence** pour les chiens souffrant de tumeurs nasales. Bien qu'une réponse tumorale favorable à la radiothérapie soit observée, le pronostic à long terme reste **sombre**. Malgré un traitement définitif associé à une prolongation de la durée de vie, la majorité des chiens finissent par mourir ou sont euthanasiés en raison de la progression locale de la maladie. Diverses approches ont été étudiées pour améliorer le contrôle local, telles que l'utilisation de radiosensibilisant en combinaison avec des rayonnements ionisants, comme abordé dans la section I.F.3.

Cependant, aucune supériorité n'a été démontrée par rapport à la radiothérapie seule en termes de survie prolongée. De même, le recours à des techniques de « boost » afin d'augmenter la dose de rayonnement, comme mentionné par Thrall et al (1993), s'est révélé être très toxique, entraînant des effets secondaires importants.

Il est essentiel de souligner que l'objectif de la radiothérapie est de **délivrer une dose maximale de rayonnement à la tumeur** tout en limitant l'exposition des tissus normaux environnants. C'est pourquoi le recours à une nouvelle technologie est de plus en plus important : la **radiothérapie à modulation d'intensité**, délivrant des doses de rayonnement conformes à la tumeur tout en épargnant les tissus normaux sensibles.

La **réponse tumorale** et le **délai de progression de la tumeur** sont les indicateurs les plus significatifs de l'efficacité du traitement, et des examens d'imagerie réguliers sont nécessaires pour suivre ces paramètres de près. Toutefois, cette approche reste contraignante à la fois pour le chien, nécessitant de nombreuses anesthésies, et pour le propriétaire, en raison de son coût élevé. La capacité à **prédire le comportement local** de la tumeur serait donc **très intéressante** pour adapter les informations fournies aux propriétaires **concernant le pronostic et les options thérapeutiques**. C'est dans cette optique que se poursuit notre travail : rechercher des paramètres précoces et prédictifs de la réponse tumorale.

II. Les scanners de perfusion, vers une évaluation, un suivi et une adaptation au traitement

A. Contextualisation

L'évaluation de l'évolution de la charge tumorale est une caractéristique importante de l'évaluation clinique des traitements anticancéreux. La **durée de survie** est le critère d'évaluation le plus pertinent en termes de réponse au traitement d'une tumeur, sur le plan clinique. Cependant il existe d'autres critères d'évaluation pouvant être évalués plus précocement : des critères cliniques centrés sur le patient tel que la qualité de vie de l'animal, et des critères cliniques centrés sur la tumeur. Ces derniers peuvent être utilisés comme substituts aux critères cliniques centrés sur l'animal, en particulier un substitut de la survie globale (Fiteni et al. 2014).

D'autres critères ont été utilisés pour évaluer la réponse au traitement. Le premier est celui proposé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), qui applique **la mesure bidimensionnelle** de la tumeur (Palmer 1982). La deuxième est l'évaluation de la réponse aux critères RECIST « Response evaluation criteria in solid tumors », qui applique la mesure de la tumeur **dans une seule dimension** (Eisenhauer et al. 2009). Les critères de l'OMS et du RECIST sont difficilement applicables à la plupart des tumeurs nasales présentant une forme irrégulière. Ces variables ne semblent pas être des prédicteurs précis de l'intervalle sans progression (Nell et al. 2020) et il est nécessaire de développer des indicateurs pronostiques avant le traitement qui pourraient aider à adapter le plan thérapeutique sur une base individuelle. Cependant, les techniques d'imagerie transversale ne fournissent souvent qu'une évaluation morphologique et ne nous renseignent pas sur la biologie tumorale.

Au cours des dernières années, les progrès des modalités d'imagerie diagnostique ont rendu la mesure volumétrique plus efficace pour mesurer la réponse au traitement d'une tumeur de forme irrégulière que d'autres critères (King et al. 2007). Une étude récente, regroupant 20 chiens atteints d'une tumeur nasale traités par radiothérapie définitive, visait à déterminer la réponse au traitement en utilisant des critères de mesures volumétriques. Cette dernière a démontré que le volume tumoral chez tous les patients a diminué de près de 50 % dans les 3 mois suivant le traitement (Ingkasri, Theeraphun, Aumarm 2017). Ce rapport préliminaire nécessite davantage de recherches pour préciser l'importance pronostic du volume tumoral. Le manque d'études sur ce sujet nous amène donc à considérer d'autres critères. Parmi ceux-ci, les critères propres à la tumeur peuvent être exploités, notamment le critère de l'angiogenèse tumorale.

L'angiogenèse est un élément clé de la croissance tumorale et des métastases. Il s'agit d'un processus complexe en plusieurs étapes impliquant la **dégradation des cellules endothéliales**, la **prolifération** et la **migration des cellules endothéliales** stimulées par des facteurs angiogéniques et la formation de nouveaux capillaires (Carmeliet, Jain 2000). L'angiogenèse est censée être essentielle à la croissance de la tumeur, et il a été démontré qu'une activité élevée de l'angiogenèse tumorale est associée à des métastases à distance

et à un pronostic défavorable dans les cancers humains (Fidler, Ellis 1994; Ebos, Kerbel 2011). La mesure indirecte de l'angiogenèse tumorale peut être réalisée de manière non-invasive notamment par l'obtention de différentes mesures acquises à l'aide de techniques d'imagerie dynamique à contraste amélioré, y compris le scanner de perfusion (Petralia, Bonello, et al. 2010).

La tomodensitométrie conventionnelle est devenue le principal outil de diagnostic dans l'évaluation des tumeurs nasales, y compris le diagnostic et la classification, en raison de son coût relativement faible et de sa large disponibilité. Évaluer la perfusion tumorale au cours du protocole de radiothérapie à l'aide du scanner de perfusion pourrait s'avérer utile pour avancer un pronostic final.

Différents critères sont utilisés pour évaluer la réponse de la tumeur à un traitement. Ces critères peuvent être **centrés sur l'animal**, la durée de survie par exemple et d'autres **centrés sur la tumeur**, ses dimensions par exemple. Les critères de l'OMS et du RECIST sont difficilement applicables à la plupart des tumeurs nasales présentant une forme irrégulière, c'est pourquoi il est nécessaire de développer d'autres indicateurs pronostiques. **L'angiogenèse**, élément clé de la croissance tumorale et des métastases semblent présenter un certain intérêt pronostique.

B. Définitions

Le **scanner de perfusion** ou **tomodensitométrie à contraste dynamique** (DCE-CT) permet d'évaluer le support vasculaire des tumeurs par l'analyse des changements temporels d'atténuation dans les vaisseaux sanguins et les tissus au cours d'une série rapide d'images acquises par l'administration intraveineuse d'un produit de contraste iodé. Un logiciel commercial pour l'analyse DCE-CT permet de calculer, pixel par pixel, une série de paramètres physiologiques validés (Miles et al. 2012; Cuenod, Balvay 2013).

La **microcirculation** dans le système de circulation sanguine générale, désigne le sous-ensemble du système circulatoire où s'effectuent les échanges gazeux et liquidiens extracellulaires. Elle s'effectue dans un réseau dont les éléments ont des dimensions et diamètres le plus souvent micrométrique à nanométrique. Dans la littérature, les termes de microcirculation et microvascularisation peuvent être retrouvés sans qu'aucune distinction précise ne soient avancée. Le choix du terme microcirculation pour la suite du développement se base sur sa définition et sur l'aspect fonctionnel que sous-entend le terme de microcirculation contrairement au terme de microvascularisation.

Le **scanner de perfusion** ou **tomodensitométrie à contraste dynamique** permet d'évaluer le support vasculaire des tumeurs.

C. Approche technique du scanner de perfusion

1. Présentation et exigences techniques

Le scanner de perfusion est utilisé comme outil permettant de mesurer objectivement la perfusion tissulaire grâce à l'analyse mathématique des données obtenues à partir d'acquisitions répétées et effectuées après l'administration de produit de contraste (Petralia, Preda, et al. 2010).

La perfusion est définie comme le flux sanguin à travers un volume unitaire par unité de temps. Il se réfère donc au transport, via le sang, de l'oxygène et des nutriments vers les tissus, qui se produit au niveau de la microcirculation capillaire. Le scanner de perfusion est capable de quantifier objectivement (à l'aide d'outils mathématiques et de logiciels dédiés) la perfusion réelle des tissus, puisqu'il ne mesure que la différence de densité produite par la contribution du produit de contraste (et donc du sang) aux tissus (Petralia, Preda, et al. 2010).

Trois exigences techniques indispensables :

La première consiste à administrer un produit de contraste, **en petite quantité et à débit élevé**, pour obtenir un bolus court et précis (Petralia, Bonello, et al. 2010).

La seconde est la réalisation d'acquisition **d'images tomодensitométriques répétées du volume** à analyser, correspondant à l'acquisition dynamique ou de perfusion. Cela nécessite l'acquisition d'images, avant, pendant et après l'injection de produit de contraste iodé pour évaluer la variation de densité au cours du temps (Petralia, Preda, et al. 2010). La **densité**, mesurée par la tomодensitométrie dans le volume unitaire (voxel), correspondant à l'atténuation des rayons X exprimée en unités de Hounsfield (HU), est directement proportionnelle à la quantité de produit de contraste qui s'y trouve (Lee, Purdie, Stewart 2003; Razek et al. 2014). Cette **relation linéaire** entre ces deux paramètres facilite l'analyse des paramètres de perfusion.

Le produit de contraste contenu dans le volume tissulaire étudié reflète le produit de contraste présent dans l'espace intravasculaire ainsi que celui qui s'est déplacé vers l'espace extravasculaire (également appelé espace interstitiel), par diffusion passive (Petralia, Preda, et al. 2010; Petralia, Bonello, et al. 2010; Cenic et al. 2000).

La troisième est la **sélection d'une artère d'entrée**. Il faut sélectionner une région d'intérêt (ROI) sur l'artère (entrée artérielle) permettant d'obtenir une courbe densité/temps, exprimée en HU par seconde (HU/s) qui est comparée à la courbe densité/temps du tissu étudié, qui est également obtenue avec la sélection d'une ROI. Grâce à cette comparaison, la quantité de produit de contraste dans les vaisseaux (compartiment vasculaire) peut être distinguée du produit de contraste dans l'interstitium (compartiment extravasculaire/cellulaire) (Petralia, Preda, et al. 2010; Petralia, Bonello, et al. 2010).

Enfin, à l'aide d'un certain nombre de modèles cinétiques, nous pouvons calculer les paramètres de perfusion qui quantifient la perfusion du tissu étudié.

2. Chronologie d'acquisition des images

L'administration d'un agent de contraste est l'une des considérations importantes pour une évaluation adéquate de la perfusion tissulaire. Un **petit volume** (40 à 70 ml en fonction de la concentration du produit de contraste) à **des débits d'injection élevés** (> 4 ml/s), suivi de 20 à 40 ml de solution saline à un débit similaire, est nécessaire pour obtenir un bolus court et une efficacité optimale de l'analyse de perfusion.

L'acquisition d'images dynamiques peut être divisée en deux phases différentes. Dans la phase précoce (**phase intravasculaire**), l'acquisition d'images nécessite un échantillonnage temporel élevé. Cette phase de premier passage dure généralement de 45 à 60 secondes à compter du début de l'administration du produit de contraste. Le rehaussement est principalement attribuable à la présence du produit de contraste au sein de l'espace intravasculaire, évaluant la **perfusion** et le **volume sanguin**. Dans la deuxième phase (**phase interstitielle**), le produit de contraste passe dans le compartiment extravasculaire, influencé par la **perméabilité vasculaire**, paramètre évalué au cours de cette phase. Cette deuxième phase nécessite un échantillonnage temporel plus faible (5 à 15 secondes par acquisition), c'est-à-dire à une fréquence plus faible. En résumé, la composante extravasculaire dépendra de la perméabilité des capillaires au produit de contraste et la composante intravasculaire dépendra du volume de l'espace sanguin dans le tissu concerné. La durée totale et l'intervalle d'échantillonnage au sein de la phase interstitielle dépendent du modèle d'analyse utilisé (Miles 2003; Petralia, Bonello, et al. 2010; Kambadakone, Sahani 2009; Miles et al. 2012)

3. Les techniques d'analyse

Divers modèles cinétiques peuvent être utilisés pour calculer les paramètres de perfusion et permettre le calcul pixel par pixel d'une gamme de paramètres physiologiques et leur représentation sous forme de carte paramétrique (Kanda et al. 2012). Les plus couramment utilisés sont l'analyse compartimentée (simple ou double) et l'analyse de déconvolution (Miles 2003 ; Petralia, Bonello, et al. 2010 ; Kambadakone, Sahani 2009 ; Miles et al. 2012 ; Lee 2002).

a) Analyse à un compartiment

Le modèle cinétique à **compartiment unique** est basé sur le principe de Fick et suppose que les espaces intravasculaire et extravasculaire constituent un seul compartiment. Ce concept est valable pour des instants antérieurs au moment où le produit de contraste apparaît dans les veines drainantes du tissu d'intérêt. La perfusion peut être calculée comme le rapport entre la pente maximale de la courbe densité/temps du tissu et la densité maximale atteinte par l'artère sélectionnée comme entrée artérielle (rapport entre les

deux pentes). Le principal avantage de cette méthode est qu'elle permet le calcul de la perfusion avec des acquisitions de courte durée, dans la mesure où la courbe densité/temps du tissu atteint sa pente maximale bien avant la densité maximale (Petralia, Preda, et al. 2010; Miles 2003; Miles et al. 2000).

b) Analyse à deux compartiments

Le compartiment vasculaire et le compartiment extravasculaire/cellulaire sont deux compartiments distincts et il s'agit de quantifier l'échange entre eux (Petralia, Preda, et al. 2010; Miles 2003). Ce modèle permet de calculer le volume sanguin et la perméabilité capillaire (García-Figueiras et al. 2013).

c) Déconvolution

La méthode de déconvolution utilise des courbes de densité temporelle artérielle et tissulaire pour calculer la fonction de résidu d'impulsion (IRF). L'IFR est une courbe tissulaire théorique obtenue en supposant que le produit de contraste n'est pas diffusible et que sa concentration dans le tissu dépend linéairement de la concentration artérielle d'entrée, lorsque le débit sanguin est constant (Petralia, Preda, et al. 2010 ; Miles 2003). De cette façon, le débit sanguin (BF), le volume sanguin (BV) et le temps de transit moyen (MTT) du sang dans la microcirculation peuvent être calculés selon le principe du volume central, selon lequel $BF = BV / MTT$ (Petralia, Preda, et al. 2010 ; Miles 2003 ; García-Figueiras et al. 2013).

4. Obtention des paramètres de perfusion

Les paramètres de perfusion sont calculés à l'aide de logiciels dédiés. Les paramètres obtenus sont les suivants (Preda et al. 2014 ; Kambadakone, Sahani 2009) :

- **Blood Flow (BF)** : exprimé en mL/min/100 g de tissu, est le débit sanguin dans le système vasculaire dans la région du tissu. Le BF comprend des informations sur le débit des vaisseaux, les artéioles, les capillaires et les veinules, ainsi que les shunts artério-veineux, qui sont plus fréquents dans les tissus néoplasiques que dans les tissus sains.
- **Blood Volume (BV)** : exprimé en mL/100 g de tissu, représente le volume de sang qui circule dans la vascularisation d'une région tissulaire.
- **Mean Transit Time (MTT)** : exprimée en secondes, représente le temps moyen que met le sang à passer à travers la microcirculation, de l'extrémité artérielle à l'extrémité veineuse. Le MTT est inversement corrélé au BF.
- **Permeability Surface products (PS)** : perméabilité de surface, exprimée en ml/min/100 g de tissu, mesure le produit entre la perméabilité et la surface totale de

l'endothélium capillaire dans une unité de masse de tissu (généralement 100 g de tissu). PS décrit le taux de fuite du produit de contraste dans l'espace extravasculaire. Ainsi, elle est considérée comme un marqueur de substitution des vaisseaux immatures qui fuient et qui sont plus fréquents dans les tissus néoplasiques.

5. Interprétation clinique

Deux interprétations cliniques sont possibles à l'issue de la réalisation du scanner de perfusion : l'analyse qualitative et l'analyse quantitative.

a) Analyse qualitative

Pour chaque paramètre de perfusion demandé, une carte de couleur de la tumeur est générée automatiquement par le logiciel. Chaque pixel de l'image du scanner est attribué à une couleur qui représente la valeur numérique du paramètre de perfusion calculé pour chaque pixel. L'analyse qualitative des cartes de couleurs permet une visualisation panoramique de la répartition de la perfusion dans l'ensemble du volume étudié, ainsi qu'une représentation immédiate des différentes perfusions au sein de la tumeur, avec l'identification simple de possibles points angiogéniques (en théorie, les zones les plus perfusées) ou les zones de nécrose ou d'hypoxie possibles (en théorie, les zones les moins perfusées) (Petràlia, Preda, et al. 2010 ; Petralia, Bonello, et al. 2010).

b) Analyse quantitative

Il s'agit d'interpréter les valeurs de perfusion calculées par le logiciel pour le volume entouré par la ROI, qui a été placée autour de la tumeur. La valeur numérique obtenue correspond à la moyenne des valeurs numériques de perfusion de chaque voxel inclus dans la ROI (Petràlia, Preda, et al. 2010; Petralia, Bonello, et al. 2010). L'hétérogénéité de la perfusion tumorale peut être évaluée soit de manière subjective, par une évaluation visuelle de l'hétérogénéité des couleurs générées sur les cartes de couleur, soit de manière objective, en utilisant une représentation graphique de la distribution des valeurs de perfusion pour chaque voxel à l'aide de graphiques et d'analyses d'histogrammes (Petràlia, Bonello, et al. 2010).

Ce sont les données quantitatives qui seront étudiées dans la suite de notre développement, puis plus tard qui seront analysées dans notre étude prospective. C'est pourquoi, nous nous intéresserons particulièrement à l'analyse de ces données dans un contexte tumoral, en commençant par ceux étudiés en médecine humaine. Dans ce domaine, le nombre d'études plus conséquent a permis d'obtenir de nombreux résultats. Ensuite, nous aborderons les scanners de perfusion en médecine vétérinaire, où débute l'utilisation et l'analyse de ces données.

La perfusion est définie comme **le flux sanguin à travers un volume unitaire** par unité de temps. Le recours aux séquences de perfusion présente des exigences techniques permettant leurs obtentions : l'administration d'un petit volume de produit de contraste à haut débit, l'acquisition répétée d'images tomodensitométriques du volume à analyser, et la sélection d'une entrée artérielle. Il existe ensuite différentes techniques d'analyse afin d'obtenir les paramètres de perfusion tumorale : l'analyse à compartiment unique, l'analyse à deux compartiments et la méthode de déconvolution. L'interprétation des paramètres de perfusion peut être **qualitative** ou **quantitative**.

D. Utilisation du scanner de perfusion en médecine humaine

1. Présentation et définition de l'angiogenèse

L'angiogenèse tumorale est le processus par lequel de nouveaux vaisseaux sanguins se forment à partir de vaisseaux existants dans une tumeur pour favoriser sa croissance. Le processus d'angiogenèse comprend la prolifération endothéliale, la rupture des membranes basales des capillaires, la migration des cellules endothéliales dans l'espace extravasculaire du stroma, la formation de tubes capillaires, la communication avec les veinules post-capillaires et l'écoulement du sang dans les nouveaux vaisseaux (Miles et al. 2000; Carmeliet, Jain 2000). Elle se caractérise morphologiquement par une augmentation du nombre de vaisseaux sanguins, incluant de nouveaux capillaires, dont les capillaires non endothéliaux et les shunts artérioveineux. Les nouveaux vaisseaux sont dépourvus de muscles lisses et d'innervation et peuvent être facilement comprimés. Dans les régions où la croissance tumorale est active (comme en périphérie de la tumeur) et où les nouveaux vaisseaux sanguins se développent, il est prouvé que le flux sanguin augmente (Vaupel, Kallinowski, Okunieff 1989; Jain 1988; 1997).

L'induction et le maintien d'un apport sanguin tumoral sont attribués en grande partie à la production de facteurs de croissance favorisant l'angiogenèse par les cellules tumorales. La libération de ces facteurs angiogéniques est le résultat final de mutations génétiques au sein de la cellule tumorale (Figure 17). La surexpression de la protéine mutante p53 s'est avérée significativement associée à une densité élevée de micro-vaisseaux dans le cancer de la tête et du cou et le cancer colorectal chez l'homme (Vermeulen et al. 1996). La plus grande

densité microvasculaire (MVD) se trouve à la périphérie de la tumeur dans la « zone d'angiogenèse ». À mesure que la tumeur se développe, les parties centrales deviennent relativement hypo-vascularisées et éventuellement nécrotiques.

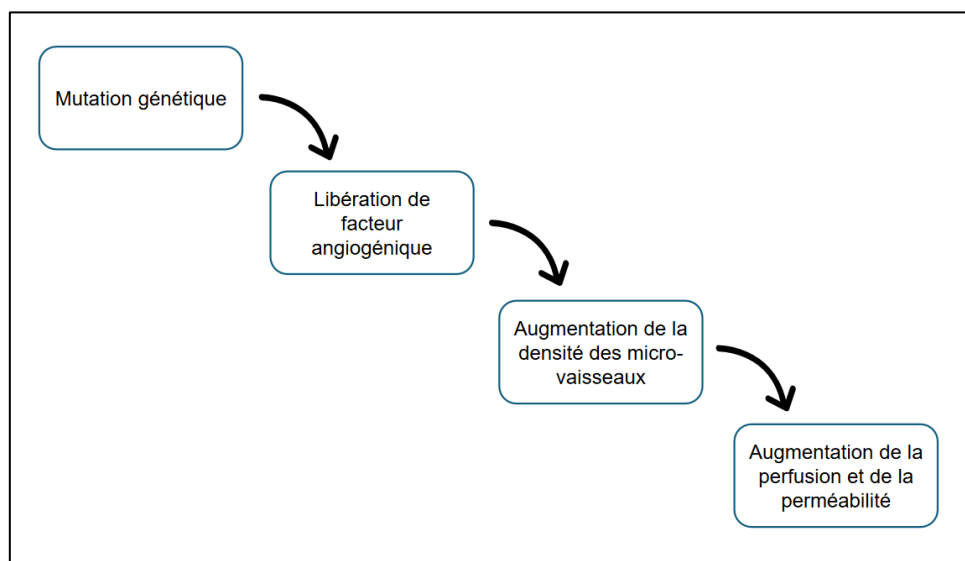


Figure 17 : Lien entre l'angiogenèse et paramètres de perfusion obtenus grâce au scanner de perfusion (Miles 1999)

Les paramètres de perfusion obtenus pourraient représenter l'altération du BF, BV et de la perméabilité des vaisseaux tumoraux secondaire à leur **structure** (structure chaotique, hétérogénéité de la densité vasculaire etc) et **fonctionnelle** (forte perméabilité aux macromolécules, flux intermittents ou shunts artérioveineux) (Figueiras et al. 2011; Miles, Griffiths 2003; Miles 2003; Petralia, Bonello, et al. 2010; Kambadakone, Sahani 2009; Miles et al. 2012). Dans ce contexte, de nombreuses études ont rapporté une corrélation directe entre les paramètres de perfusion tumorale et les biomarqueurs histologiques invasifs de l'angiogenèse tels que la MVD et le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) dans plusieurs tumeurs (Chen et al. 2010; d'Assignies et al. 2009; Ash et al. 2009; Goh, Halligan, et al. 2008).

C'est pourquoi l'angiogenèse tumorale est associée à l'évolution de la tumeur et à la néovascularisation, ainsi qu'aux changements microvasculaires. Ces derniers se traduisent par une augmentation de la vascularisation tumorale se manifestant par une augmentation du BV, du BF et de la perméabilité. La variation de ces paramètres entraîne une augmentation du rehaussement, déterminée par le degré de néovascularisation associée à la tumeur, sur les images tomodensitométriques obtenues (Miles 1999; Ash et al. 2009). Les variations des paramètres de perfusion pourraient s'expliquer ainsi :

- Les nouveaux vaisseaux tumoraux montrent une fenestration accrue de la membrane basale, ce qui augmente la perméabilité de ces vaisseaux aux macromolécules (Miles 1999; Petralia, Bonello, et al. 2010), pouvant ainsi être responsable de l'augmentation de la perméabilité (PS).

- L'augmentation du BV dans les tissus atteints pourrait être secondaire au développement de nouveaux micro-vaisseaux grâce au processus de l'angiogenèse tumorale (Petrulia, Bonello, et al. 2010).
- L'augmentation du BF pourrait s'expliquer par l'ouverture de communications artérioveineuses dans la tumeur, provoquant une augmentation du flux dans les micro-vaisseaux (Petrulia, Bonello, et al. 2010).
- Cette dernière hypothèse pourrait ainsi expliquer un temps de transit diminué (Petrulia, Bonello, et al. 2010; Gandhi et al. 2003).

La base de l'utilisation du scanner de perfusion en oncologie repose sur le fait que les modifications microvasculaires de l'angiogenèse se traduisent par une augmentation de la vascularisation tumorale in vivo (Miles 2003). Les applications du scanner de perfusion ont beaucoup évolué. Dans le cadre de notre questionnement, nous nous en tiendrons aux applications suivantes : la caractérisation des lésions, la prédiction de la réponse au traitement, le monitoring pendant et après le traitement, l'évaluation de la résistance tumorale aux traitements.

2. Caractérisation de la lésion

Plusieurs anomalies des vaisseaux sont caractéristiques (Fidler, Ellis 1994; Ebos, Kerbel 2011; Figueiras et al. 2011) et conduisent à des modifications physiopathologiques au sein de la tumeur, notamment **une augmentation de la perméabilité capillaire et de la perfusion tumorale**. Une première étude, portant sur des patients atteints d'un carcinome épidermoïde non traité de la tête et du cou, a mis en évidence des valeurs de perfusion (BV, BF et PS) plus élevées au niveau de la tumeur, comparativement aux tissus sains environnants (Gandhi et al. 2003).

De même (Goh et al. 2007; S. Bisdas et al. 2007; Rumboldt, Al-Okaili, Deveikis 2005), l'ensemble de ces études ont pu montrer des différences significatives des paramètres de perfusion entre des lésions malignes et des lésions bénignes. Dans ces deux études (Swensen et al. 1996; Zhang, Kono 1997), les nodules pulmonaires malins rehaussent plus. Le rehaussement est corrélé positivement à l'intensité d'angiogenèse et donc aux paramètres de perfusion comme démontré précédemment. En général, des paramètres de perfusion plus élevés sont rapportés au sein des lésions malignes (Rumboldt, Al-Okaili, Deveikis 2005), avec un BF et une PS plus élevés et un temps de transit moyen plus faible, résultats également retrouvés dans l'étude de Goh et al. (2007).

Chez l'homme, le scanner de perfusion est également utilisé pour prédire le grade de la tumeur (Chen et al. 2017; Maarouf, Sakr 2015; Sun et al. 2015; Satheesh Kumar E, D. Ramesh, N. Kailasanathan 2017). Il est également utilisé pour définir les marges tumorales et détecter la récurrence tumorale locale en différenciant les maladies récurrentes des

changements post-thérapeutiques non spécifiques (Sotirios Bisdas et al. 2007; Troeltzsch et al. 2020).

L'importance de l'angiogenèse, processus indispensable à la croissance tumorale, est potentiellement associée à l'agressivité tumorale. Une activité élevée de l'angiogenèse tumorale a été démontrée comme étant associée à des métastases à distance et à un pronostic défavorable pour de nombreux types de cancers humains (Fidler, Ellis 1994; Ebos, Kerbel 2011; Miles 2003; Petralia, Bonello, et al. 2010).

En revanche, d'autres études (Goh et al. 2009; Hayano et al. 2009) rentrent en contradiction avec ces résultats précédents. Dans leur étude Hayano et al. (2009) mettent en évidence une tendance significative pour les tumeurs colorectales à présenter des métastases lymphatiques, alors qu'elles présentent un faible BF.

Finalement, cette contradiction pourrait être cohérente avec la compréhension actuelle de la biologie tumorale qui propose un scénario bimodal théorique selon lequel initialement la vascularisation augmente avec la taille de la tumeur, mais à partir d'un seuil, la vascularisation diminuera tandis que la croissance tumorale se poursuivra dépassant son apport sanguin en certaines zones tumorales, entraînant une nécrose et des zones d'hypoxie (Miles, Williams 2008).

3. Pronostic et prédiction de la réponse

La réponse au traitement par radiothérapie ou chimiothérapie est influencée par la **perfusion tissulaire** et par **l'apport d'oxygène délivré localement**. Pour rappel, la perfusion tumorale peut être définie comme le débit sanguin à travers le tissu d'intérêt par unité de volume. L'oxygénation de la tumeur dépend de la combinaison de la consommation d'oxygène par les tissus tumoraux et de la perfusion sanguine de ces tissus (Gandhi et al. 2003). Certaines études suggèrent que le traitement par radiothérapie peut échouer en raison d'une hypoxie tissulaire (Hermans et al. 1999). Ainsi une meilleure perfusion suggère un apport en oxygène plus important et donc une meilleure réponse à la radiothérapie.

En termes de biomarqueurs prédictifs, le **BV** et le **BF** sont clairement apparus comme les paramètres les plus significatifs car ils peuvent prédire la réponse à la radiothérapie et la chimiothérapie, et peuvent également aider à la surveillance de ces deux traitements. Des études ont montré le potentiel du scanner de perfusion pour prédire la réponse au traitement. Ces auteurs (Zima et al. 2007) ont observé que les tumeurs présentant un volume sanguin et un débit sanguin élevés étaient associées à une réponse à la chimiothérapie d'induction dans les tumeurs de la tête et du cou. Bellomi et al. (2007) ont observé que les patients atteints d'un cancer colorectal localement avancé qui répondaient à la radio-chimiothérapie néoadjuvante avaient un débit sanguin et un volume sanguin significativement plus élevés avant le traitement que les patients n'ayant pas répondu au traitement. Une troisième étude évaluant les paramètres de perfusion comme potentiels indicateurs prédictifs, chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures traités

par radiothérapie et chimiothérapie, a également obtenu des BF et PS significativement plus élevées chez les patients qui n'ont pas eu de récurrence que chez ceux qui ont eu un échec local (Bisdas et al. 2010). Enfin une autre étude, portant sur des patients atteints de carcinome du nasopharynx, a également mis en évidence que les valeurs de perméabilité, BF et BV avaient une tendance à être plus élevées dans le groupe « réponse complète » comparativement au groupe « non-réponse » (Tuntiyatorn et al. 2014). Plusieurs autres études ont également montré que les tumeurs de la tête et du cou, présentant des BV et des BF élevés avant le traitement, avaient un meilleur pronostic, à la fois **en termes de réponse au traitement et de durée de survie** (Hermans et al. 2003; Sotirios Bisdas et al. 2009; Truong et al. 2011).

Rationnellement, des valeurs de perfusion tumorale initiales plus faibles, notamment caractérisées par un BV et BF initialement bas, pourrait laisser penser que la réponse aux traitements par radiothérapie, chimiothérapie ou chimio-radiothérapie sera moins bonne. Les résultats de ces études (Petralia, Bonello, et al. 2010; Hermans et al. 2003) confirment l'hypothèse selon laquelle les tumeurs moins perfusées prédisent une mauvaise réponse au traitement.

4. Analyse du volume tumoral

Dans d'autres travaux, les tumeurs plus grosses avaient tendance à avoir une perfusion plus faible, ce qui suggère qu'elles pourraient avoir une moins bonne réponse à la radiothérapie (Hermans et al. 1997; 1999). Comme nous l'avons expliqué précédemment, cette moins bonne réponse à la radiothérapie pourrait être secondaire à une perfusion tumorale insuffisante par rapport au volume tumoral supérieur, entraînant des régions d'hypoxie et résistantes à la radiothérapie (Miles, Williams 2008). De plus dans ces deux premières études (Hermans et al. 1997; 1999), les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou avaient une perfusion légèrement inférieure à celle des tumeurs plus petites. Ce résultat a également été retrouvé dans l'étude, dans laquelle les carcinomes bronchiques plus gros avaient une perfusion significativement plus faible que les tumeurs plus petites, quel que soit le type histologique (Kiessling et al. 2004).

Dans les tumeurs de plus grands volumes, la pression intra-tumorale peut être augmentée, conduisant à un enlèvement vasculaire et à une nécrose centrale, suivis d'une diminution globale de la perfusion (Coomber et al. 1998; Tschammler, Beer, Hahn 2002). La perfusion tumorale est fréquemment hétérogène. Elle est également associée à une perfusion et une perméabilité plus élevées en périphérie de la tumeur en raison d'une angiogenèse plus élevée, contrairement aux régions centrales de la tumeur (Miles 1999; Wang et al. 2006; Eberhard et al. 2000; Gillies et al. 1999). Ces régions centrales, possiblement nécrotiques et donc hypoxiques, pourraient expliquer la moins bonne radiosensibilité de ces tumeurs.

5. Monitoring du traitement et contrôle loco-régional

L'évolution tumorale induite à la suite du traitement par radiothérapie ou chimiothérapie sur la vascularisation tumorale peut être identifiée par des changements observables au niveau des paramètres tumoraux obtenus grâce au scanner de perfusion. Le système vasculaire tumoral est également une cible thérapeutique importante pour la radiothérapie. Il a été rapporté que les lésions microvasculaires constituent un mécanisme clé dans la régression tumorale radio-induite (Garcia-Barros et al. 2003). Ainsi, la réduction induite des micro-vaisseaux tumoraux se traduiraient pas une diminution des valeurs de BV, tandis qu'une diminution du BF pourrait indiquer une réduction des shunts artérioveineux et la réduction du lit vasculaire hyper perméable pourrait être exprimée par une diminution des valeurs PS (Preda et al. 2014; García-Figueiras et al. 2013). Une étude s'est intéressée à évaluer de manière prospective les changements précoces dans les paramètres de perfusion de la tumeur primaire au cours d'une chimio-radiothérapie concomitante à base de cisplatine chez 21 patients atteints d'un carcinome épidermoïde avancé de la tête et du cou (Surlan-Popovic et al. 2010). Les valeurs de perfusion ont été mesurées avant le traitement et après la fin de 40 Gy et 70 Gy de chimio-radiothérapie. Chez 14 patients ayant répondu au traitement, une réduction significative des valeurs de BF a été enregistrée après 40 Gy et après 70 Gy. Chez ces personnes ayant répondu, les valeurs de BV ont diminué après l'administration de 40 Gy suivie d'un plateau après celle de 70 Gy. Chez les 6 non-répondants, les mesures après l'administration de 40 Gy ont montré une tendance non significative d'augmentation des valeurs de BF, BV et PS par rapport aux valeurs de base.

Néanmoins, une augmentation de la perfusion tumorale peu de temps après le traitement par radiothérapie a été décrite dans ces études (Janssen et al. 2010; Baeten et al. 2006; Ng et al. 2007). Cette augmentation serait expliquée par une réaction inflammatoire transitoire et par la mort des cellules endothéliales dans les volumes irradiés, entraînant une fuite vasculaire et par conséquent une augmentation des valeurs de BV, BF et PS.

Une autre étude a également réalisé plusieurs contrôles des paramètres de perfusion au cours du traitement par radiothérapie définitive chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (Truong et al. 2011). Les objectifs étaient les suivants : déterminer les changements en série de la perfusion tumorale au cours du traitement de radiothérapie et faire le lien entre les paramètres de perfusion et le contrôle locorégional de la tumeur. Le BF tumoral avant traitement était plus élevé chez les patients ayant atteint un contrôle locorégional (LRC) que chez ceux présentant un échec locorégional. De plus, les auteurs ont démontré qu'une augmentation du BF au cours des deux premières semaines de radiothérapie est capable de prédire le LRC. Une diminution dans les deux groupes après 6 semaines de radiothérapie par rapport aux valeurs de l'analyse initiale est rapportée, suggérant qu'un BF plus élevé dans le tissu tumoral au départ et au début de l'évolution prédit un meilleur contrôle de la tumeur. De plus, le volume moyen des tumeurs des patients ayant obtenu un LRC était plus faible que ceux ayant obtenu une rechute, résultat concordant avec ceux démontrés dans la partie précédente (analyse du volume tumoral).

Par ailleurs, Hermans et al. (2003) ont montré que les taux de perfusion tumorale, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, sont un prédicteur indépendant du contrôle local par radiothérapie définitive avec ou sans chimiothérapie. Les patients présentant des taux de perfusion inférieurs dans cette étude présentaient un taux d'échec local significativement plus élevé. Cet échec local est probablement dû à un degré d'hypoxie plus étendu dans une tumeur faiblement perfusée et donc caractérisée par une faible radiosensibilité. L'hypoxie est connue comme étant un facteur de radiorésistance pour les carcinomes de la tête et du cou, ainsi qu'étant associé à un faible taux de survie (Brizel et al. 1997). Cela correspond aux résultats trouvés par Nordmark et Overgaard (2004), selon lesquels le contrôle loco-régional des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou à un stade avancé traités par radiothérapie, était significativement plus élevé chez les tumeurs bien oxygénées par rapport à un sous-groupe hypoxique.

La théorie expliquant ces résultats est que l'oxygénation, qui est un prédicteur important de la réponse tumorale aux rayonnements in vitro, est étroitement associée aux paramètres de perfusion. En ce sens, l'augmentation des paramètres de perfusion (BF et BV) indique une augmentation de l'angiogenèse et/ou une fuite des vaisseaux, assurant une meilleure oxygénation (S. Bisdas et al. 2009).

C'est pourquoi nous allons dans la sous-partie suivante, préciser l'importance de l'hypoxie lors de la croissance tumorale, afin de comprendre pourquoi des tumeurs moins perfusées et donc probablement moins oxygénées, générant des zones hypoxiques, répondent moins bien à la radiothérapie.

6. Hypoxie tumorale

a) Définition

Un déséquilibre entre l'apport en oxygène à la tumeur et la consommation par les cellules tumorales, résultant en grande partie de la présence de réseaux vasculaires tumoraux inadéquats et hétérogènes, conduit à une hypoxie tumorale (Hermans et al. 2003; Tuntiyatorn et al. 2014) (Figure 18). Bien que l'hypoxie tumorale soit toxique pour les cellules cancéreuses comme pour les cellules normales, les cellules cancéreuses subissent des modifications génétiques adaptatives leur permettant de survivre et même de proliférer dans un environnement hypoxique (Harris 2002).

Dans les tumeurs solides, on distingue deux sous-types d'hypoxie tumorale. **L'hypoxie aiguë** et **l'hypoxie chronique** entraînent chacune des réponses différentes en réponse à l'hypoxie au sein de la tumeur (Bayer, Vaupel 2012). L'hypoxie aiguë, ou hypoxie limitée par la perfusion, est principalement due à une occlusion transitoire, un rétrécissement des vaisseaux et une vasomotricité artériolaire, provoquant des perturbations locales de la perfusion et donc d'une perturbation de l'apport en oxygène. À l'inverse, l'hypoxie chronique

est secondaire à une augmentation des distances de diffusion, diminuant l'apport en oxygène vers les tissus environnants (Bayer, Vaupel 2012).

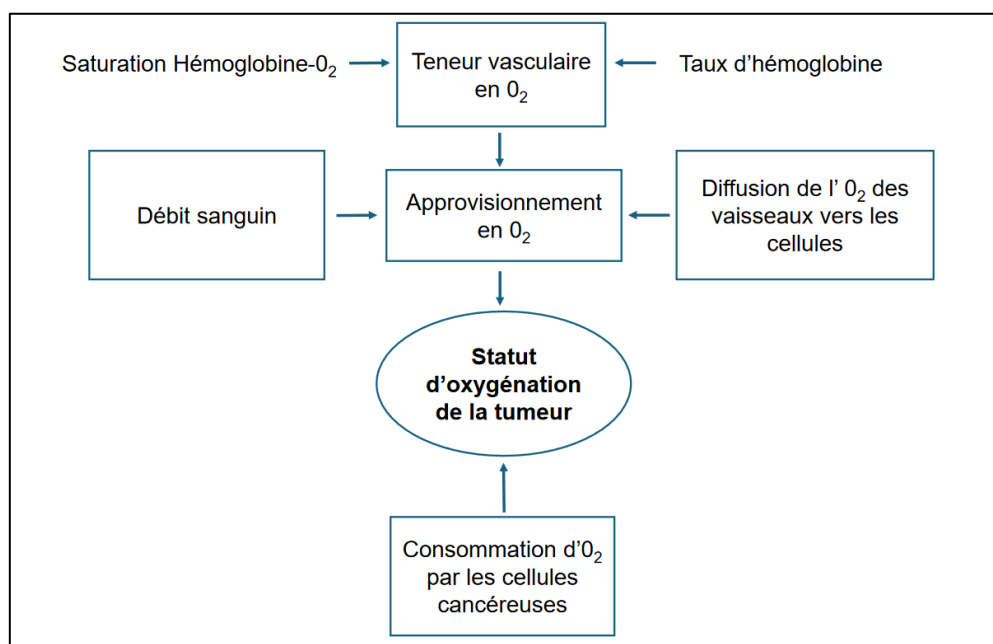


Figure 18 : L'état d'oxygénation de la tumeur résulte de l'apport d'O₂ (disponibilité d' O₂) aux tissus et du taux de consommation d' O₂ des cellules. Les paramètres qui déterminent l'alimentation O₂ sont listés dans la partie supérieure du schéma (Vaupel, Kelleher, Höckel 2001)

b) Ses rôles

L'hypoxie tumorale induit de nombreux effets à différentes échelles (Figure 19). Au niveau cellulaire, les effets de l'hypoxie sur les cellules tumorales sont multiples et complexes. En effet, l'hypoxie provoque une modification protéomique en arrêtant le cycle cellulaire et provoquant la nécrose et l'apoptose (Al Tameemi et al. 2019). En parallèle, elle induit des modifications protéomiques en stimulant la croissance tumorale, l'envahissement tissulaire et les métastases (Vaupel, Harrison 2004). A l'échelle moléculaire, l'hypoxie stimule la production de facteurs de transcription comme le facteur induit par hypoxie (HIF), lui-même inducteur de l'expression du facteur de croissance endothélial vasculaire angiogénique, puissant stimulateur de l'angiogenèse tumorale.

A plus grande échelle, l'hypoxie a un potentiel de malignité (Emami Nejad et al. 2021), entraîne une résistance à la chimiothérapie, à l'immunothérapie et aux radiothérapies (Begg, Tavassoli 2020; Sørensen, Horsman 2020), favorise la survenue de métastases, qui conduisent à un mauvais pronostic (Vaupel 2008).

c) Ses conséquences

Pour rappel, le principal mécanisme d'action de la radiothérapie consiste à endommager l'acide désoxyribonucléique (ADN), ce qui entraîne la mort cellulaire. L'oxygène est un puissant **radio-sensibilisateur** en permettant d'amplifier les effets des radicaux libres créés par la radiolyse de l'eau et donc d'augmenter les effets indirects des rayonnements ionisants sur l'ADN (Tuntiyatorn et al. 2014). Il a également été démontré que la sensibilité des cellules tumorales aux rayons X est environ trois fois plus importantes lorsqu'elles sont irradiées dans un milieu bien oxygéné que dans des conditions hypoxiques (Gray et al. 1953; Rockwell et al. 2009). Ainsi on parle de radiorésistance pour des cellules, lorsque celles hypoxiques sont capables de résister aux radiations ionisantes, grâce au manque d'oxygène environnement, limitant donc les interactions cellulaires et la mort cellulaire (Overgaard 2007). Par conséquent les réponses attendues, contrôle local et réduction tumorale, après un traitement par radiothérapie dans des tumeurs hypoxiques sont limitées. Une moins bonne réponse au traitement laisse envisager un moins bon pronostic. C'est ce qu'ont révélé (Brizel et al. 1997), dans leur étude portant sur des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou. L'hypoxie était associée à un taux de survie sans maladie plus faible et associé à un effet négatif sur le pronostic des patients présentant une tumeur hypoxique.

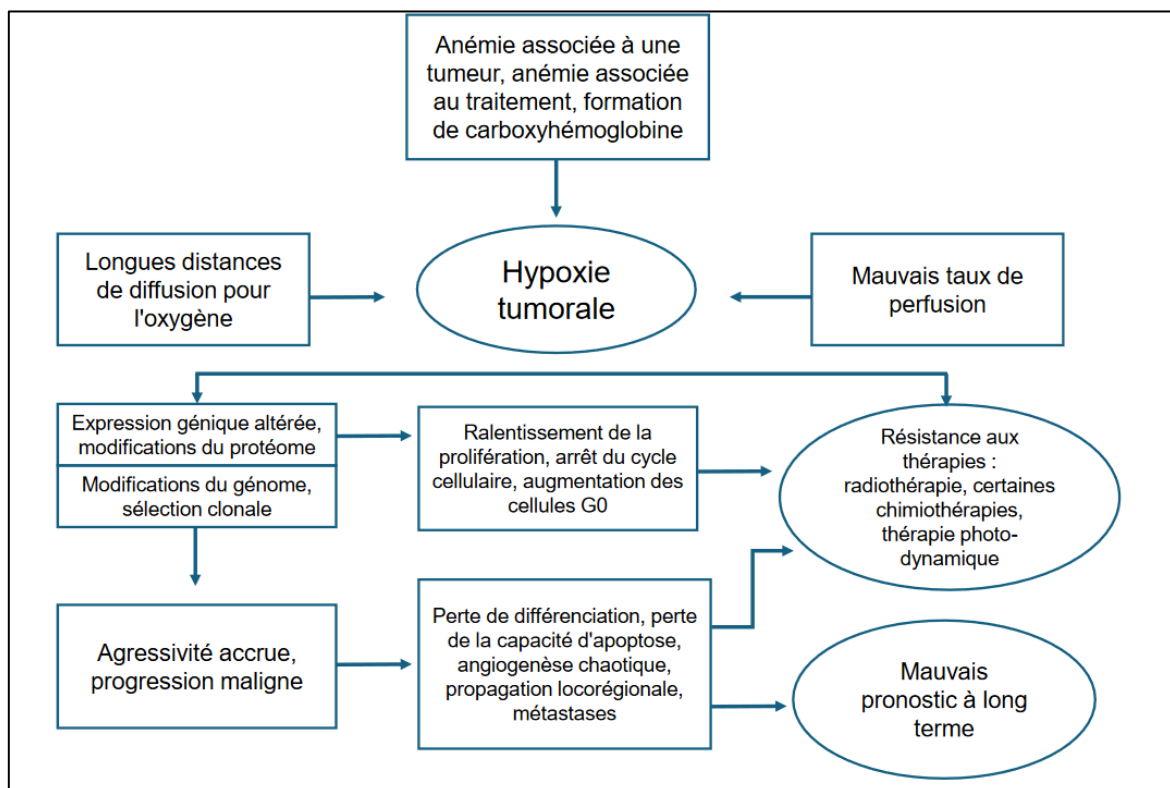


Figure 19 : Représentation schématique des mécanismes provoquant l'hypoxie tumorale et du rôle central de l'hypoxie dans le développement d'un phénotype cellulaire tumoral agressif et dans la progression maligne conduisant à une résistance au traitement et à un mauvais pronostic à long terme (Vaupel, Kelleher, Höckel 2001)

L'angiogenèse tumorale est associée à **l'évolution de la tumeur**. Cette évolution se traduit par des variations des paramètres de perfusion tels que le débit sanguin tumoral, le volume sanguin tumoral et la perméabilité des vaisseaux tumoraux. L'analyse de ces différents paramètres permet de multiples applications, plus avancées en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire. La **caractérisation de la lésion**, bénigne ou agressive, gradation de la tumeur ou encore la **prédiction de la réponse à un traitement** selon les paramètres initiaux de perfusion mais également **le contrôle loco-régional** sont les principales applications des séquences de perfusion.

E. Utilisation des scanners de perfusion en médecine vétérinaire

1. Une application possible en médecine vétérinaire

L'utilisation du scanner de perfusion en médecine vétérinaire et plus particulièrement en oncologie est très récente et encore limitée. En médecine vétérinaire, le scanner de perfusion a principalement été utilisé pour la recherche fondamentale et la mise en évidence du concept lui-même (Hansen et al. 2012 ; La Fontaine et al. 2017 ; Rødal et al. 2013). Le recours à la technique de perfusion, dans le cadre de suivi de traitement des tumeurs nasales chez le chien, a été confirmé par Van Camp, Fisher et Thrall (2000). Dans leur étude, ils ont montré que la tomodensitométrie dynamique permet de quantifier les modifications de l'atténuation des rayons X artérielles et intra-tumorales à la suite de l'administration intraveineuse de produit de contraste et que par un raisonnement logique les données obtenues sont liées à la perfusion tumorale. Pendant longtemps l'association entre les paramètres dynamiques de tomodensitométrie et les résultats du traitement n'ont pas été évalués dans les tumeurs canines spontanées. Cependant plusieurs études ont mis en évidence une association entre la densité microvasculaire (MVD) et la survie, soulignant ainsi l'intérêt de l'angiogenèse comme indicateur pronostique (Maiolino et al. 2001; Graham, Myers 1999; Coomber et al. 1998; Preziosi, Sarli, Paltrinieri 2004).

Tout comme en médecine humaine, l'intérêt d'évaluer les paramètres de perfusion des tumeurs nasales chez le chien est grand. En effet, il serait intéressant de pouvoir prédire la réponse au traitement d'une tumeur caractérisée par ses paramètres de perfusion afin d'adapter le protocole de radiothérapie notamment.

2. Exploitation des données dans le cadre d'un traitement par radiothérapie

a) Variation des paramètres de perfusion

La plus grande étude clinique sur l'évaluation des variables de perfusion en oncologie vétérinaire est celle menée par Zwingenberger et al. (2016). Cette étude prospective, portant sur 34 chiens atteints de tumeurs cérébrales et traités par radiothérapie stéréotaxique, a évalué les paramètres de perfusion ainsi que le volume moyen de la tumeur, avant le traitement et à 3 et 6 mois après le traitement. Une analyse de survie a également été réalisée. Les résultats ont mis en évidence une diminution significative du volume moyen de la tumeur entre le contrôle initial et celui à 3 mois. Le débit sanguin et le volume sanguin ont eux aussi diminué de manière significative dès le premier contrôle et sont restés inférieurs aux valeurs initialement obtenues. Les valeurs de perfusion n'affectaient pas de manière significative le taux de survie. Concernant les tumeurs nasales, deux études ont rapporté des changements non spécifiques dans la perfusion au cours du traitement par radiothérapie chez 12 chiens atteints d'une tumeur nasale (Van Camp, Fisher, Thrall 2000; Rødal et al. 2013). Cependant, aucune des deux études n'a comparé les paramètres de perfusion au type de tumeur, à la réponse au traitement ou à la survie. L'ensemble de ces études ne nous permettent pas d'établir de lien entre les paramètres de perfusion et la réponse au traitement dans le cadre des tumeurs nasales.

Des études récentes sont parvenues à mettre en évidence des différences significatives entre les paramètres de perfusion des carcinomes et sarcomes chez le chien. Une première étude portant sur 31 chiens atteints de tumeurs spontanées accessibles à la biopsie (15 carcinomes et 16 sarcomes) avait comme objectif de déterminer les courbes temps-atténuation et les schémas de perfusion dans différents types de tumeurs (Nitzl et al. 2009). Une analyse semi-quantitative a été réalisée et a montré que les valeurs médianes de perfusion (BF) des carcinomes et des ostéosarcomes étaient plus élevées que dans les sarcomes des tissus mous, réciproquement les sarcomes avaient un BF significativement plus faible. L'influence de la perfusion sur le pronostic et les résultats n'a pas pu être évaluée dans cette étude. Enfin une étude plus récente (Mortier et al. 2023) avait plusieurs objectifs : évaluer les paramètres de perfusion initiaux chez les chiens atteints de tumeurs nasales en fonction du type histopathologique et comparer les changements dans les paramètres de perfusion avec les changements dans le volume de la tumeur après le début de la radiothérapie. L'étude portait sur 24 chiens atteints de tumeur nasale (16 carcinomes et 8 sarcomes) traités par radiothérapie, dont les paramètres de perfusion étaient évalués avant et pendant la radiothérapie. Le BV et le BF initiaux (avant l'induction de la RT) des sarcomes étaient significativement plus faibles que le BV et BF initiaux des carcinomes. Par ailleurs, les paramètres de perfusion n'étaient pas corrélés à la survie. Ces résultats en accord avec les études précédemment citées, pourraient s'expliquer par la présence d'un stroma dense et d'un milieu extracellulaire dans la plupart des sarcomes et chondrosarcomes (Patnaik et

al. 1984). Le stroma peut comporter des zones d'hypoxie dans les tumeurs et, par ailleurs le BF et BV sont négativement corrélés au degré d'hypoxie tumorale (Koyasu et al. 2016; Qi et al. 2016). De plus, il est prouvé que les cellules hypoxiques existent également au sein des tumeurs canines (Cline et al. 1994).

b) Variation du volume tumoral

L'évaluation du volume tumoral des carcinomes et des sarcomes après un traitement par radiothérapie a également été menée par plusieurs études. Une première étude citée en partie B.1), regroupant 20 chiens atteints d'une tumeur nasale traités par radiothérapie définitive, a démontré que le volume tumoral chez tous les patients a diminué de près de 50 % dans les 3 mois suivant le traitement sans différence significative entre les carcinomes et les sarcomes (Ingkasri, Theeraphun, Aumarm 2017). Une autre étude a rapporté une réduction de volume pour les deux sous-groupes sarcomes (n=7) et carcinomes (n=8) nasaux dans les 3 mois suivant la fin d'un traitement par radiothérapie mégavoltage définitif, comme l'étude précédente. Cependant, au cours de la période d'étude, **les carcinomes étaient plus sensibles** (réduction de 67,1%) **à la réduction de volume que les sarcomes** (réduction de 21,3%) à rayonnement mégavoltage fractionné. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative dans la durée de survie par rapport à la réduction de volume ou à la taille de la tumeur par rapport à la cavité nasale (Morgan, Lurie, Villamil 2018). De plus, dans une étude précédemment citée Zwingenberger et al. (2016) comparant la réponse volumique à la radiothérapie dans les tumeurs cérébrales canines, une réduction plus importante du volume a également été observée chez les patients atteints de carcinomes par rapport aux patients atteints de sarcomes. Dans l'étude de Mortier et al. (2023), une plus grande réduction du volume tumoral chez les carcinomes nasaux a également été retrouvée, comparativement aux sarcomes nasaux qui eux avaient une tendance à l'augmentation de volume en début de traitement. Chez l'homme, il est rapporté qu'il n'y a pas de relation définie entre l'augmentation du volume et de mauvais résultats chirurgicaux ou des taux de contrôle local inférieurs, pour ce qui est des patients atteints d'un sarcome des tissus mous et traités par radiothérapie préopératoire (le Grange, Cassoni, Seddon 2014).

L'évaluation des paramètres de perfusion en médecine vétérinaire a d'abord été menée pour les **tumeurs cérébrales** chez le chien. Puis l'exploitation des données de perfusion chez le chien a permis d'identifier des **différences entre sarcomes et carcinomes nasaux** chez le chien au niveau de la perfusion tumorale initiale en lien avec l'environnement de la tumeur. L'analyse du **volume tumoral** a également mis en évidence une réduction de ce dernier au cours d'un traitement par radiothérapie, réduction à tendance plus grande pour les carcinomes que pour les sarcomes.

F. Avantages et limites du scanner de perfusion

Le recours au scanner de perfusion, comme outil diagnostique pour le suivi de la réponse aux diverses thérapies de tumeurs, peut présenter des avantages mais également des limites :

1. Les avantages

En médecine humaine comme en médecine vétérinaire, la tomodensitométrie dynamique est une technique rapide, fiable et non invasive pour évaluer la vascularisation tumorale (Bellomi et al. 2010).

Elle présente également l'avantage d'avoir une bonne résolution temporelle et spatiale, une plus grande accessibilité et une large disponibilité, un coût plus attractif et une efficacité accrue (Cenic et al. 1999). De plus, contrairement à l'IRM, la corrélation entre la concentration d'agent de contraste et l'intensité du signal est **linéaire** avec la tomodensitométrie, simplifiant ainsi le traitement des données (Evelhoch 1999). L'ensemble de ces avantages a également permis une standardisation aisée des protocoles ainsi qu'un large éventail de maladies étudiées (Petralia, Bonello, et al. 2010).

Contrairement à la médecine humaine, la dose de rayonnements à laquelle sont exposés les chiens n'est pas encore une limite en médecine vétérinaire.

2. Les limites

Plusieurs points importants doivent être pris en compte concernant les limites et les inconvénients de la tomodensitométrie dynamique.

Tout d'abord, les effets lors de l'acquisition tels que les **artefacts de mouvement** (dûs à la respiration, au péristaltisme intestinal ou les artefacts dus à une concentration élevée de produit de contraste), ainsi que la reproductibilité et la variabilité technique introduites par différents observateurs influenceront les valeurs des paramètres (Goh, Bartram, Halligan 2009; Goh, Liaw, et al. 2008).

Un autre domaine clé de l'analyse de perfusion est le **choix des régions d'intérêt** (ROI) (Petralia, Bonello, et al. 2010; Goh et al. 2005). Elles doivent être sélectionnées de manière adéquate pour éviter les erreurs d'échantillonnage. En termes de fonction d'entrée artérielle, l'artère utilisée pour générer la courbe de densité temporelle artérielle doit être suffisamment grande pour éviter de faire une moyenne avec le signal tissulaire environnant, ce qui conduirait à une surestimation de BF. En termes de ROI tumorale, les valeurs des paramètres peuvent varier en fonction de la taille du ROI, si la tumeur entière est englobée ou si les zones de nécrose sont exclues (García-Figueiras et al. 2013).

Le recours aux séquences de perfusion nécessite l'installation d'un logiciel particulier, capable d'analyser les données. Ce logiciel représente ainsi un coût supplémentaire, dont il faut tenir compte. De plus, l'ajout des séquences de perfusion dans un protocole de tomodensitométrie représente un temps d'examen plus long, par conséquent une anesthésie générale allongée pour l'animal.

G. Synthèse sur l'utilisation des scanners de perfusion

En médecine humaine, l'utilisation du scanner de perfusion avant le traitement peut prédire la réponse à la radiothérapie. Il est démontré qu'une **faible perfusion tumorale** prédit une **mauvaise réponse à la radiothérapie** en raison de l'hypoxie induite, ce qui entraîne une moindre radiosensibilité. Parallèlement, des **niveaux élevés de BV et de BF** sont associés à de **meilleures réponses**. Tout comme en médecine humaine, il a été montré que le débit sanguin et le volume sanguin diminue de manière significative après un traitement par radiothérapie chez les chiens. Cependant **aucune association significative** entre les valeurs de perfusion initiales et le **taux de survie** ne sont encore établies en **médecine vétérinaire**.

De plus, les tumeurs associées à un **volume important** tendent à être plus **hétérogènes**, avec des zones hypoxiques ou nécrosées, entraînant une **réponse moins satisfaisante en médecine humaine**. L'hétérogénéité tumorale, également retrouvée chez **les sarcomes nasaux des chiens**, a mis en évidence des résultats semblables où la **réduction du volume tumoral est significativement plus faible** que celle des carcinomes nasaux, supposant une radiosensibilité plus faible pour les sarcomes. Cependant, **aucune relation significative** n'a été établie entre l'importance de réduction tumorale et **les taux de survie**.

Partie II : Étude expérimentale

I. Matériels et méthodes

A. Objectifs

Notre étude vise à évaluer l'évolution de la perfusion et de la taille des tumeurs nasales chez les chiens présentés en radiothérapie au sein du centre vétérinaire « Oncovet » à Villeneuve d'Ascq, avant et à l'issue des séances de radiothérapie. L'exploitation des données obtenues a pour objectif d'améliorer notre connaissance de la réponse tumorale selon sa nature, et de donner un pronostic plus précis au propriétaire d'ici la fin de la thérapie.

Nous émettons l'hypothèse que l'évaluation de la perfusion sera un critère plus précis que la taille de la tumeur pour estimer la réponse à la radiothérapie et la viabilité du tissu tumoral. D'autres changements de perfusion peuvent également être observés au moment de l'examen scanner de contrôle post-radiothérapie de 2 mois.

B. Matériels et méthodes

1. Sélection des cas

Il s'agit d'une **étude prospective monocentrique descriptive pilote**. Les chiens présentés à la clinique vétérinaire ONCOVET à Villeneuve d'Ascq pour la prise en charge thérapeutique par radiothérapie mégavoltage de leur tumeur nasale ont été recrutés d'octobre 2022 à juin 2024. Les chiens inclus dans l'étude étaient ceux présentant une tumeur nasale dont la nature a été confirmée histologiquement et s'ils débutaient un protocole de radiothérapie mégavoltage.

Les chiens dont les paramètres rénaux étaient supérieurs aux valeurs de référence, ayant reçu un traitement à base d'inhibiteurs de la tyrosine kinase responsable d'une altération de l'angiogenèse tumorale (Palladia®) le mois précédent l'inclusion, ou encore ceux ayant présenté une contre-indication à l'anesthésie, n'ayant pas de confirmation histologique de la tumeur, ayant présenté une tumeur nasale d'origine osseuse (ostéosarcome par exemple), ou pesant moins de 10kg ont été **exclus** de l'étude. Tout événement indésirable interférant avec les objectifs de l'étude ou entraînant une interruption définitive du traitement par radiothérapie a également conduit à l'exclusion de l'animal au cours de l'étude.

Les chiens recevant d'autres traitements médicaux non-chimio-thérapeutiques pour une tumeur nasale (par exemple, des médicaments anti inflammatoires ou antimicrobiens) n'ont pas été exclus.

L'étude a été présentée au propriétaire de chaque chien qui répondait aux critères d'inclusion. L'accord du propriétaire devait obligatoirement être recueilli avant l'inclusion et

un document d'information ainsi qu'une déclaration de consentement éclairé ont été signés par le propriétaire et le vétérinaire investigateur le jour de l'inclusion.

2. Données cliniques

Les signes cliniques rapportés avant l'initiation du traitement, la fréquence cardiaque et la pression artérielle systolique avant le début de l'examen d'imagerie scanner (vigile), après l'obtention des séquences de perfusion (sous anesthésie générale) et une heure après le réveil de l'animal (vigile), le côté et le type histologique de la tumeur ont été enregistrés. Le type histologique a été classé selon la distinction suivante : adénocarcinome, carcinome, sarcome des tissus mous ou chondrosarcomes.

3. Protocoles et acquisitions

a) Protocole de l'étude

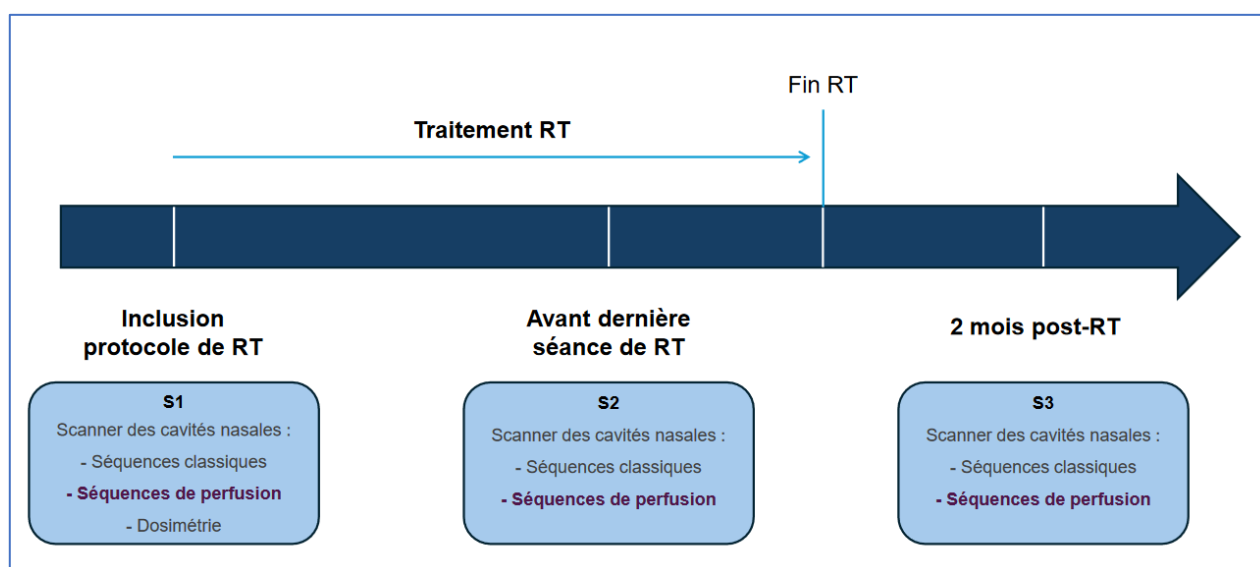


Figure 20 : Protocole suivi lors de l'étude : examen tomодensitométrique des cavités nasales incluant les séquences classiquement utilisées en routine et une séquence de perfusion réalisée lors du scanner de dosimétrie (S1) le jour de l'inclusion du patient dans l'étude. Deux autres scanners seront réalisés dans les mêmes conditions à la fin du cycle de traitement par radiothérapie (S2) et deux mois après la fin du traitement (S3). RT : radiothérapie.

Le protocole suivi par les chiens inclus dans l'étude était le suivant (Figure 20) :

Dans un premier temps :

Avant la réalisation de la première séance de radiothérapie, un examen tomodensitométrique a été réalisé afin de répondre à plusieurs objectifs :

- Réalisation **des séquences classiques** de la tumeur nasale,
- L'ajout de **séquences de perfusion**
- Le **scanner de dosimétrie**.

Le scanner de dosimétrie a été réalisé dans but de positionner précisément l'animal dans un "moule", garantissant ainsi la reproduction exacte de son positionnement lors de la séance de radiothérapie ultérieure. Les images obtenues lors de cet examen tomodensitométrique servaient à élaborer le plan de traitement radiothérapique, où chaque contour tissulaire est défini, afin que chaque zone reçoive la dose appropriée.

Lors de la séance de radiothérapie, le patient était placé dans son "moule" sur une table dotée d'un isocentre. Un scanner rapide de pré-traitement était alors réalisé pour comparer la position actuelle de l'animal avec celle déterminée lors du scanner de dosimétrie. Les images tomodensitométriques ont été analysées par rapport à celles du scanner de dosimétrie, puis, grâce à un logiciel spécialisé, les coordonnées de la table ont été ajustées pour garantir la position optimale du patient. Cette procédure a réduit considérablement les risques d'irradier des tissus non ciblés avec des doses inappropriées.

Dans un second temps :

A l'issue de l'avant dernière séance de radiothérapie, pendant que l'animal était encore anesthésié, un scanner a été réalisé afin de réaliser les **séquences classiques** pour la tumeur nasale, auxquelles s'ajoutait la **séquence de perfusion**.

Dans un troisième temps :

Deux mois après la fin du protocole de radiothérapie, un examen tomodensitométrique de contrôle a été réalisé, incluant les **séquences classiques** pour la tumeur nasale, auxquelles s'ajoutait la **séquence de perfusion**.

b) Acquisitions des images

Comme précisé précédemment, avant d'initier la radiothérapie, un examen scanner a été effectué (GE, Revolution ACT, 16 coupes).

Nous pouvons rappeler qu'il existe plusieurs modes d'acquisition permettant l'obtention d'images du patient (Dillenseger, Moerschel, Zorn 2016) :

- Le **mode radio ou topogramme** (scout view) qui permet l'obtention d'une image planaire assimilable à la radiographie. L'image obtenue permet le positionnement de des volumes à explorer. Le cliché radiologique numérisé est obtenu par balayage du faisceau X sur l'étendue d'une région anatomique.
- Le **mode incrémentation ou séquentiel** qui permet la création directe de coupe (ou volumes) scanographiques.
- Le **mode spiralé ou hélicoïdal** : rotation continue du tube et des détecteurs pendant le déplacement de la table. Il permet par reconstruction d'obtenir une série de coupes d'un volume entier.
- Le **mode dynamique** : rotation continue du tube et des détecteurs sans mouvement de la table. Emission de rayons X ininterrompus et pendant une durée d'acquisition. Utilisé dans des séquences dite perfusion (AVC ischémique), injection de produit de contraste dans la zone à examiner.

La **première étape d'acquisition** d'images tomodensitométriques reposait sur l'obtention du **scout view** sur lequel était placé le volume à explorer (= boîte) (Figure 21). Cette boîte a été la même pour les phases d'acquisition en pré et post contraste, s'étendant du planum nasal à la deuxième vertèbre cervicale (C2).

Une **acquisition pré-contraste** a été réalisée en suivant un protocole clinique d'images hélicoïdales utilisant une fenêtre **osseuse** et une fenêtre des **tissus mous** avant l'administration d'un produit de contraste iodé par voie intraveineuse (Omnipaque 350mg®, 2 mL/kg).

La phase pré-contraste en fenêtre tissus mous a permis de déterminer la **seconde boîte** correspondant au volume le plus représentatif de la tumeur, autrement dit la boîte dans laquelle le volume tumoral était le plus important. Cette boîte s'étendait sur une longueur de **2cm**. Une **séquence de perfusion** a été réalisée immédiatement après l'administration du produit de contraste iodé pour évaluer la perfusion de la lésion. Cette séquence a été réalisée sur **8 coupes consécutives**.

Une **phase d'acquisition post-contraste** (tardif) en fenêtre tissus mous a suivi la séquence de perfusion.

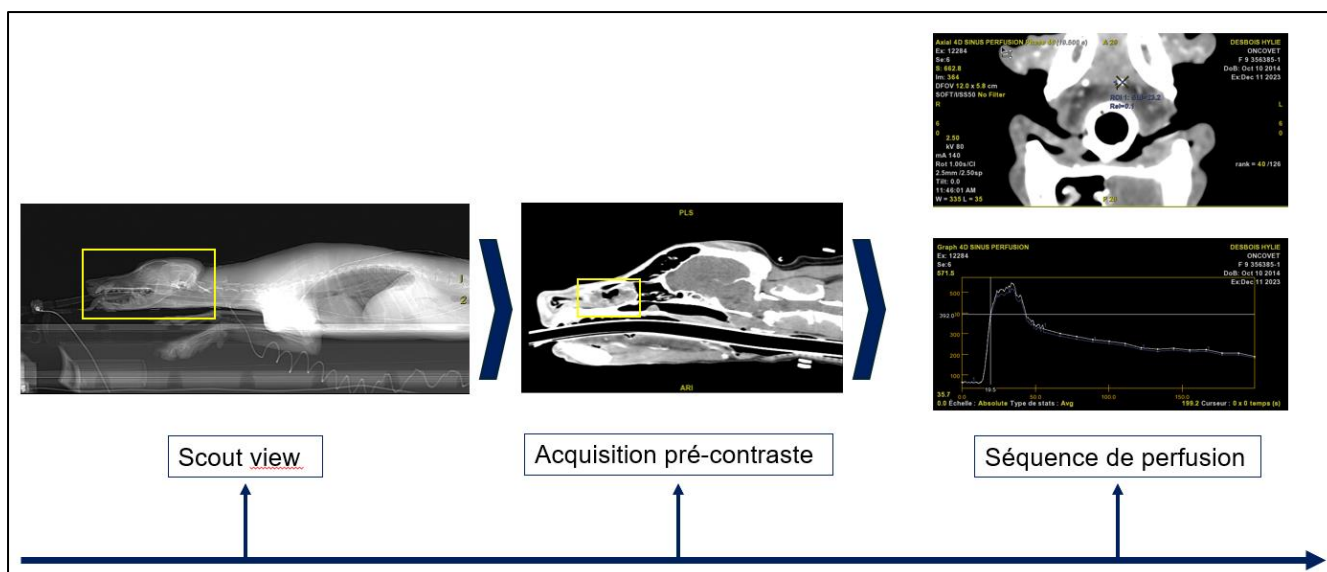


Figure 21 : Étapes d'acquisition des images tomodensitométriques

Les séquences de perfusion ont été obtenues avec l'administration d'un agent de contraste (produit de contraste iodé non ionique ; 700 mg/kg (2 mL/kg)) administré en bolus de < 100 mL à l'aide d'un injecteur électrique (2 à 4 mL/sec). Ce bolus sera immédiatement suivi d'un bolus de solution saline à 1 mL/kg. Au moins 5 images de référence avant contraste ont été prises au niveau de la plus grande section transversale de la tumeur.

L'acquisition dynamique a été activée 6 secondes avant l'injection du produit de contraste dans une veine céphalique et ses paramètres ont été adaptés à chaque chien (80 kV avec 140 mA est recommandé).

Type d'acquisition : Cine full 1 seconde par image. Soixante images de 1 seconde chaque seconde et douze images de 1 seconde, espacées de 10 secondes seront réalisées. Ces acquisitions permettaient l'obtention de **8 images jointives de 2,5 mm d'épaisseur pour 20 mm d'exploration**. Le scanner de perfusion a pu être adapté après le premier patient en fonction des résultats obtenus mais restera le même pour un patient donné.

Toutes les séquences transversales ont été reconstruites dans les plans dorsal et sagittal. Le même protocole a été appliqué à l'avant dernière séance du protocole RT et deux mois après.

Tous les examens scanner ont été réalisés sous anesthésie générale en utilisant une injection intraveineuse de propofol et de valium, suivie d'une inhalation d'isoflurane 1-3 %. L'analyse du scanner de perfusion sera réalisée à l'aide d'un logiciel de perfusion (GE. AW Server 3.2 Ext 1.2, Perfusion CT 4D).

c) Protocole de radiothérapie

Le protocole de radiothérapie a été mis en place à la suite de l'inclusion du cas dans l'étude. Il s'agissait d'une radiothérapie conformationnelle modulée, utilisant un rayonnement mégavoltage à haute énergie et à modulation d'intensité. Chaque protocole a été déterminé en fonction du stade tumoral selon la classification Adams modifiée. Les chiens atteints de carcinome nasal classés en stade Adams modifié 1 et 2 ont suivi un protocole de radiothérapie curative, tandis que ceux en stade 3 et 4 ont suivi un protocole à visée palliative. Les chiens atteints d'un sarcome nasal ont reçu une radiothérapie définitive.

Le protocole de radiothérapie à visée curative comprenait **10 à 16 séances**, administrées quotidiennement en semaine (jours de week-end exclus) sur une période de 3 semaines, avec une dose totale de **42 à 48 Gy**.

Pour le protocole de radiothérapie à visée palliative, deux options étaient proposées selon la disponibilité des propriétaires :

- Soit **4 à 6 séances** sur 3 semaines, avec une dose totale de **32 à 36 Gy**.
- Soit **3 cycles** de traitements espacés de 3 semaines, chaque cycle comprenant **4 séances**. Finalement, le protocole totalisait 12 séances avec une dose totale de **48 Gy**. Cette approche permet de minimiser les effets secondaires tout en offrant une meilleure récupération malgré une dose plus élevée.

Au cours des séances de radiothérapie un suivi clinique et un suivi biologique ont été effectués afin de suivre l'évolution de la tumeur et l'absence de toxicité permettant la mise en place de traitements de soutien :

- Un traitement inhibiteur Cox-2 (Métacam®) a été prescrit si le bilan sanguin le permettait au cours des séances de radiothérapie. Un traitement antibiotique a été mis en place au besoin (clindamycine). La gestion de la douleur a pu être prise en charge par la mise en place d'un antalgique comme le Tramadol®, appartenant à la famille des opioïdes .
- Un traitement symptomatique des effets secondaires a été mis en place au besoin vers la fin du protocole de la radiothérapie, et pendant les 2 à 3 semaines suivantes. Un premier contrôle clinique était recommandé 15 jours après la fin de la radiothérapie pour évaluer l'évolution des effets secondaires et adapter le traitement si nécessaire (Chhlorexidine solution et Flamazine pommade pour soins locaux de la peau en cas de dermite humide). Pour le suivi, des contrôles cliniques réguliers et des tests ophtalmologiques Schirmer (risque de sécheresse oculaire, KCS et ulcère secondaire) étaient recommandés jusqu'à la cicatrisation.

Un premier scanner de contrôle était indiqué 2 à 3 mois après la fin de la radiothérapie et des contrôles ultérieurs tous les 4 à 6 mois. En cas d'une symptomatologie respiratoire et suspicion d'une progression tumorale, un scanner aura été envisagé précocement.

Selon le stade tumoral et l'évolution de la tumeur nasale, différentes prises en charge thérapeutiques ont été proposées à la suite de la radiothérapie :

- Une cytoréduction permettant d'augmenter de manière non négligeable la durée de survie du patient.
- La mise en place de traitement anti-angiogénique avec l'utilisation d'une thérapie ciblée, de type inhibiteur des tyrosines kinases (Palladia® 2,75 mg/kg PO 1 jour sur 2), décrite dans le traitement des carcinomes avec un bénéfice clinique rapporté dans 80% des cas (30% de régression partielle et 50% de stabilisation de la maladie tumorale)
- Une chimiothérapie métronomique (administration quotidienne à domicile de faibles doses d'un agent anticancéreux, de façon continue, sur plusieurs mois à plusieurs années) associant le cyclophosphamide à un anti-cox2.

Cette dernière thérapie avait pour objectif de moduler le « microenvironnement tumoral » en ralentissant la formation des nouveaux vaisseaux sanguins tumoraux (effet anti-angiogénique), et en renforçant les défenses immunitaires du patient contre les cellules cancéreuses.

4. Obtention des données sur séquences classiques et séquences de perfusion

a) Paramètres sur séquences classiques

(1) Fenêtrage en tomодensitométrie

Pour rappel, l'échelle de Hounsfield classe les tissus en fonction de leur capacité à atténuer un rayonnement X. Ce classement a pour référence l'eau à qui on attribue la valeur 0. La formule permettant d'obtenir l'atténuation selon le tissu étudiée est la suivante (Figure 22) (Dillenseger, Moerschel, Zorn 2016):

$$HU = \left(\frac{\mu_T - \mu_{eau}}{\mu_{eau}} \right) \times 1000$$

μ_T = Coefficient d'atténuation du tissu étudié
 μ_{eau} = Coefficient d'atténuation de l'eau

Figure 22 : Formule d'unité Hounsfield

De manière générale on distingue trois « domaines » sur l'échelle d'Hounsfield :

- Les **structures à faibles densité** (parenchyme pulmonaire) se situent dans la partie négative de l'échelle ;
- Les **tissus « mous »** ayant des coefficients d'atténuation voisins se situent entre - 100 et + 100 HU. La graisse se situe entre -100 HU et - 80 HU, et les autres tissus et organes (substances cérébrales, rein, foie ...) entre 0 HU et +100 HU ;
- Les **structures denses** (os, calcifications, produits de contraste iodés, prothèses orthopédiques) s'étendant au-delà de +100 HU.

Afin d'étudier avec un contraste significatif les tissus souhaités, il faut effectuer le **fenêtrage** (ou « windowing »), qui consiste en l'application de valeurs de densité en HU sur l'échelle de niveaux de gris. Il consiste à sélectionner un intervalle de valeurs et à l'étaler sur la totalité des niveaux de gris qui nous intéressent (Figure 23). Les valeurs de densité supérieures au maximum sont affichées en blanc alors que les valeurs inférieures au minimum sont visualisées en noir.

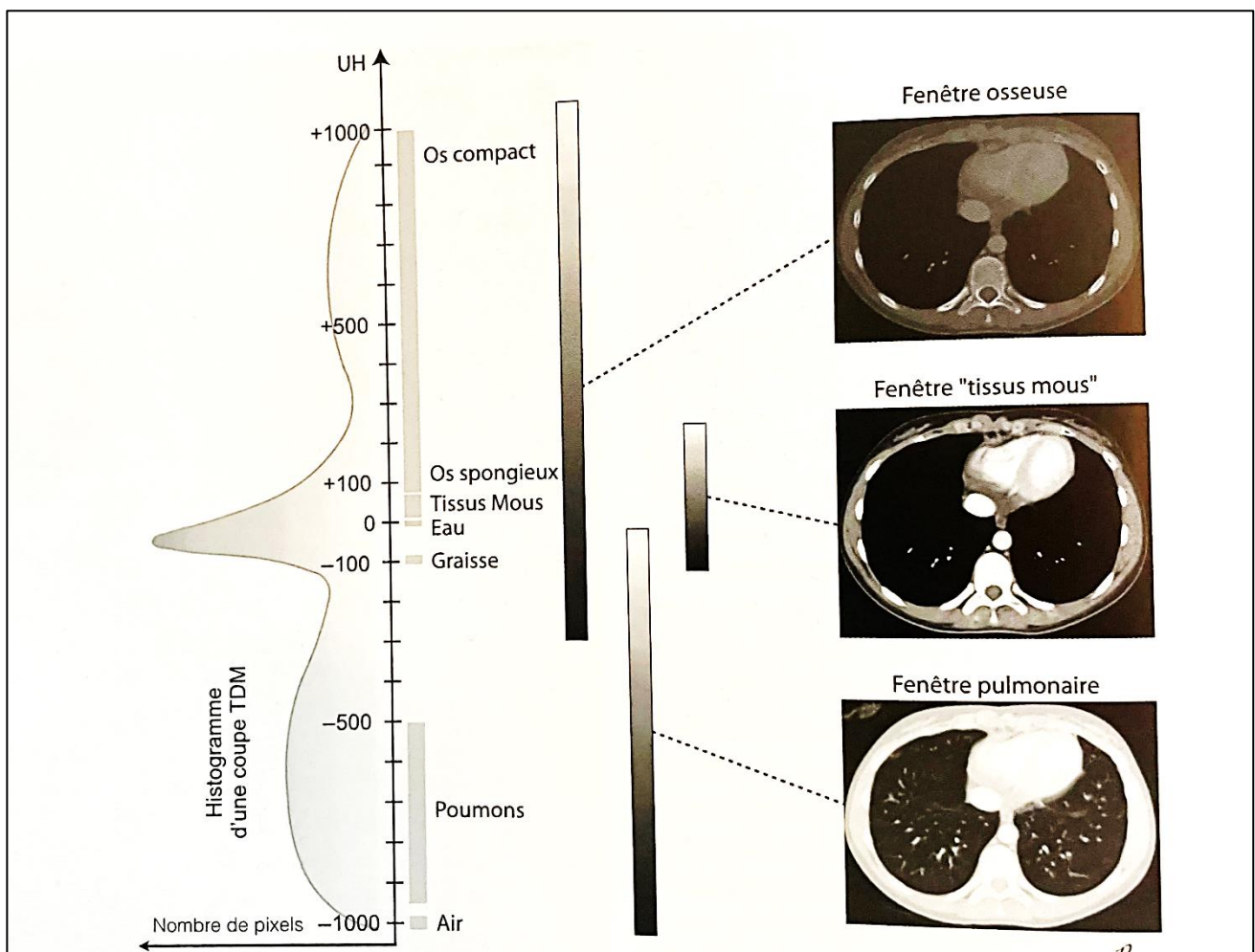


Figure 23 : Positionnement des trois principales familles de fenêtre sur l'échelle de Hounsfield (Dillenseger, Moerschel, Zorn 2016)

Ainsi la fenêtre obtenue représente la plage des densités étudiées, et elle est caractérisée par (Figure 24):

- Son **niveau** (« window level » ou WL), qui définit le centre de la fenêtre et son choix doit correspondre à la valeur de Hounsfield moyenne des tissus étudiés.
- Sa **largeur** (« window width » ou WW), qui représente le pouvoir de discrimination visuelle des valeurs de Hounsfield.

On choisit la **largeur** en fonction de la région étudiée : **large** pour étudier sur une même image des structures de densités éloignées sur l'échelle de Hounsfield (ex : os, poumons) ou **étroite** ou **serrée** pour étudier des structures dont les densités sont voisines (ex : abdomen, médiastin).

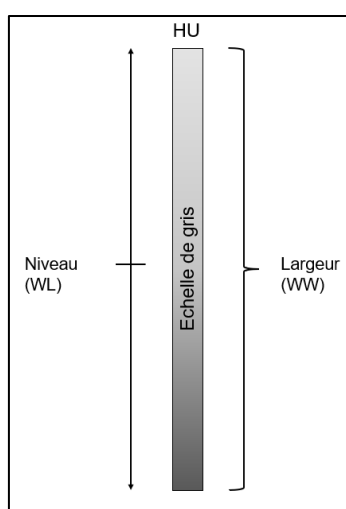


Figure 24 : Définition d'une fenêtre par son niveau et son étendue ou sa largeur

Ainsi, les images ont été visualisées à l'aide d'une **fenêtre tissus mous** (WW=400 HU et WL=40 HU) en pré et en post contraste pour caractériser la tumeur et effectuer les différentes mesures et en **fenêtre osseuse** (WW= 4000 UH, WL = 500 HU) pour apprécier les éventuelles lyses osseuses et/ou atteinte de la lame criblée de l'éthmoïde.

(2) Obtention des mesures tumorales

La **taille** de la lésion a été mesurée dans les trois plans (Figures 25, 26 et 27), afin d'obtenir la longueur, la largeur et la hauteur de la masse, en **fenêtre tissulaire sur la séquence post-contraste**. Le **volume** de la tumeur a été calculé **sur les mêmes images**, par la sélection successive de ROI, à l'aide du logiciel de lecture Horos®. La visualisation du curseur et la comparaison des mesures sur 2 plans permettait d'augmenter la précision, et était réalisée lorsque cela était possible.

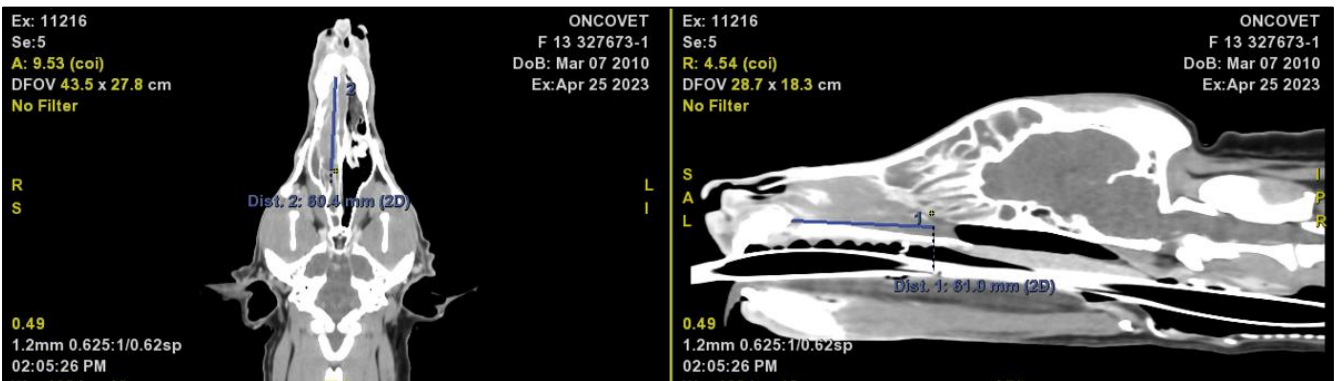


Figure 25 : Mesure de la longueur de la tumeur nasale sur la vue sagittale et dorsale chez un chien atteint d'un carcinome nasal à droite



Figure 26 : Mesure de la hauteur de la tumeur nasale sur la vue transversale et sagittale chez un chien atteint d'un carcinome nasal à droite.



Figure 27 : Mesure de la largeur de la tumeur nasale sur la vue sagittale et dorsale chez un chien atteint d'un sarcome nasal à droite.

L'**homogénéité** de la lésion est décrite ainsi que son **rehaussement** sur la séquence post-contraste (Figures 28 et 29). La distinction entre du tissu nécrotique ou l'accumulation liquidienne, ne pouvant s'évacuer à cause de la masse tumorale, pouvaient être effectuée par le rehaussement différent que chacun génère. C'est pourquoi, il était important d'utiliser les ROI pour différencier ces zones, afin qu'elles ne soient pas prises en compte lors des mesures.

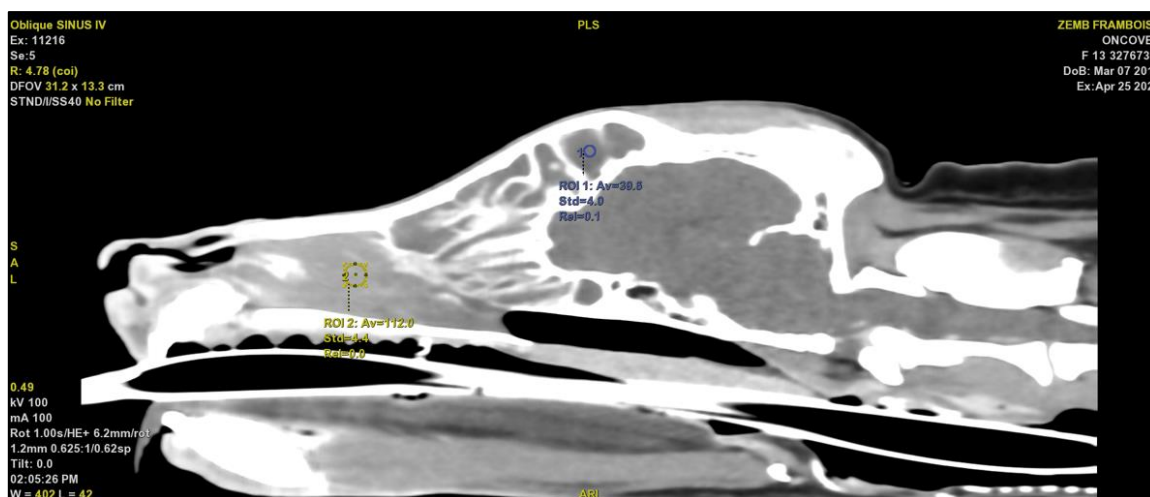


Figure 28 : Comparaison du rehaussement entre le tissu contenu dans le sinus frontal VS celui dans les cavités nasales. La tumeur rehausse davantage. Mesures effectuées chez un chien atteint d'un carcinome nasal à droite

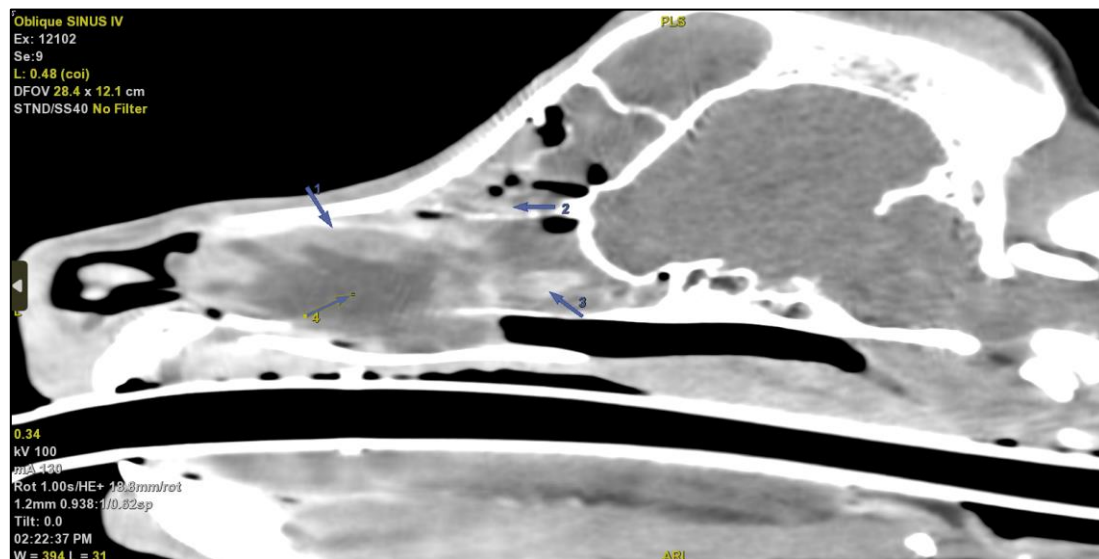
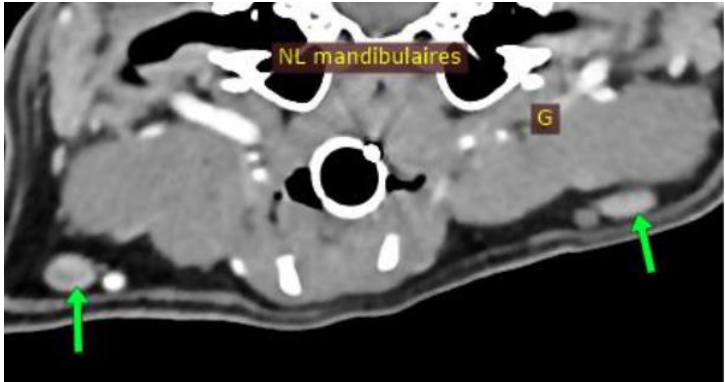



Figure 29 : Mise en évidence de l'hétérogénéité de la lésion tumorale chez un chien atteint d'un chondrosarcome nasal à droite.

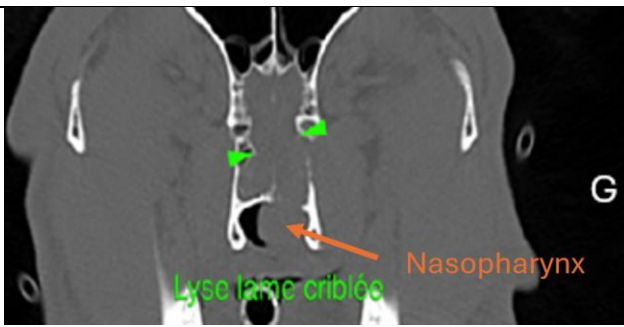
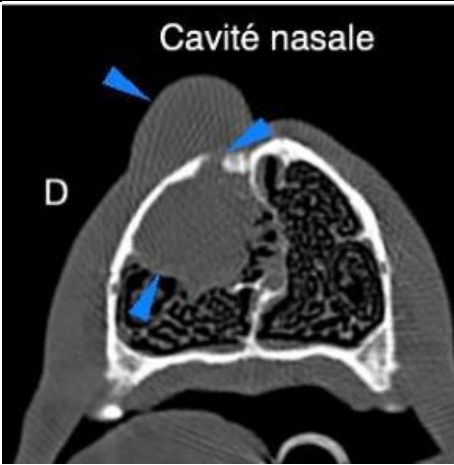
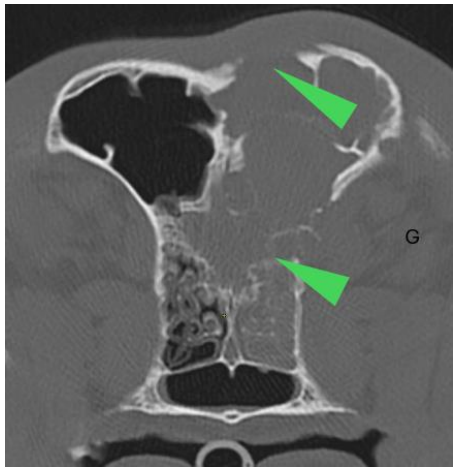
Les **nœuds lymphatiques mandibulaires** et les **nœuds lymphatiques rétropharyngiens**, ont été mesurés en suivant les recommandations habituelles afin d'évaluer la présence d'une adénomégalie. Une adénomégalie était rapportée lorsqu'une asymétrie entre les nœuds lymphatiques était observée, lorsqu'ils étaient de taille augmentée, de forme arrondie ou lorsqu'ils présentaient une certaine hétérogénéité ou anomalie conformationnelle (Tableau IV).

Tableau IV : Adénomégalie chez des chiens atteints de tumeurs nasales, appartenant à l'étude prospective

Adénomégalie mandibulaire droite	Adénomégalie rétropharyngienne gauche
	

Toute **atteinte osseuse ou tissulaire** ainsi que l'aspect de la lame criblée ont été décrits (Tableau V). Cette description a permis de déterminer le **stade de la tumeur** selon le système de classification Adams modifié.

Tableau V : Signes d'agressivité d'une tumeur nasale chez le chien, images issues des cas de l'étude

	<p>Lyse de la partie ventrale de la lame criblée de l'éthmoïde Envahissement du nasopharynx à gauche</p>
	<p>Lyse des cornets nasaux à droite Envahissement du tissu sous-cutané en regard de la lyse de l'os nasal droit</p>
	<p>Lyse de l'os frontal gauche et de l'os éthmoïde gauche avec une atteinte de la lame criblée de l'éthmoïde</p>

b) Paramètres sur séquence de perfusion

Les images tomodensitométriques dynamiques ont été analysées à l'aide du logiciel GE. AW Server 3.2 Ext 1.2, Perfusion CT 4D. Les images ont été visualisées à l'aide d'une **fenêtre tissus mous** (WW = 400 UH et WL = 40 UH). Les sélections de la région d'intérêt commençaient par la sélection **d'entrée artérielle** (Figure 30). L'artère sélectionnée dans notre étude était **l'artère linguale**, elle apparaissait systématiquement en premier lors du déroulé des images en coupes successives. Afin d'augmenter la précision de la sélection du ROI, l'image a été agrandie.

Les images présentées dans la Figure 30 sont inversées par rapport à la lecture d'images classiquement réalisées (la région ventrale se trouve en haut de l'image).

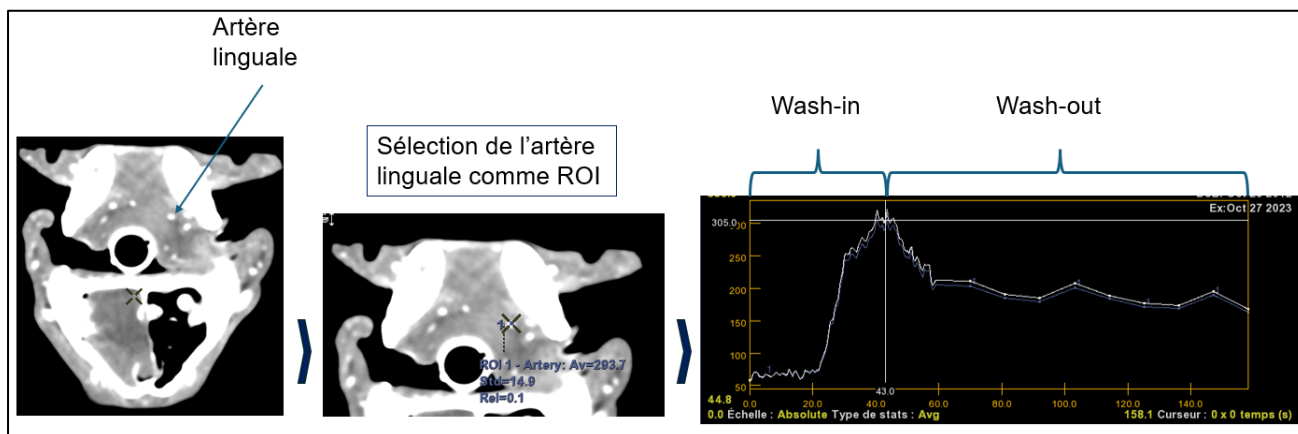


Figure 30 : Sélection de l'artère d'entrée sur la coupe transversale lors de l'acquisition dynamique.

La **masse nasale** a ensuite été contournée manuellement (Figure 31) sur une coupe parmi les 8 effectuées. Le choix de la coupe reposait sur celle où la tumeur semblait apparaître la moins nécrotique. Des précautions ont été prises pour ne pas inclure d'os, de tissu adipeux ou d'air dans le contour de la tumeur.

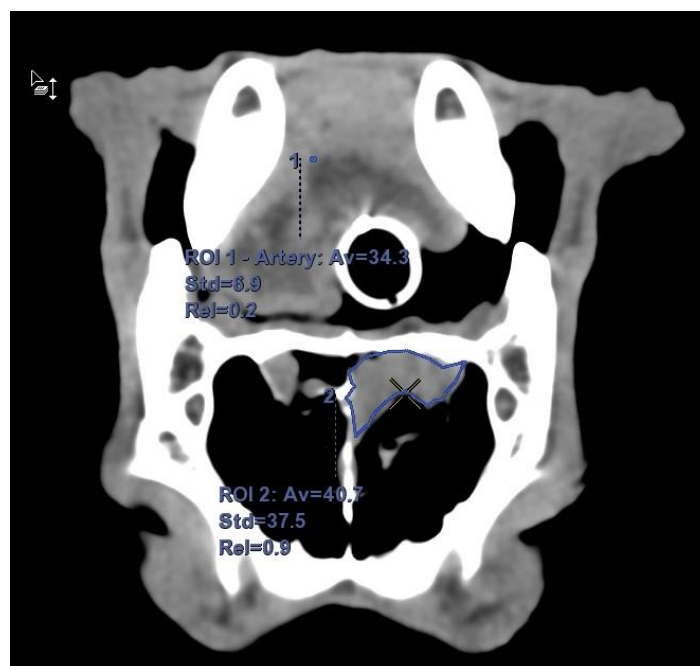


Figure 31 : Sélection de la ROI tumorale en coupe transversale en fenêtre tissulaire

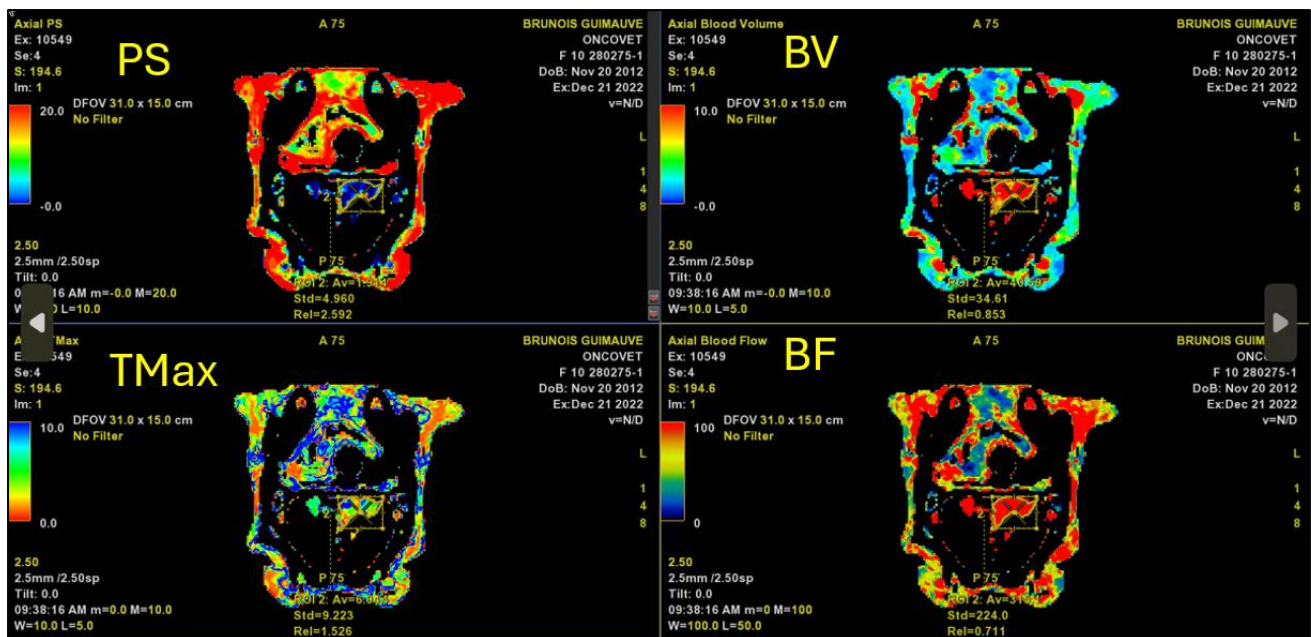


Figure 32 : Cartographie en couleur selon PS, BV, Tmax, et BF sur une des 8 coupes en acquisition dynamique, en coupe transversale. Sélection de la ROI tumorale.

Sur les séquences tomodensitométriques de perfusion, le volume sanguin (BV), le débit sanguin (BF), le temps pour atteindre le pic (TTP), le temps de transit moyen (MTT) et temps d'arrivée du produit de contraste dans le tissu d'intérêt (Tmax) ont été mesurés (Figure 32), pour rappel :

- **Blood Flow (BF)** : *exprimé en mL/min/100 g* de tissu, est le débit sanguin dans le système vasculaire dans la région du tissu. Le BF comprend des informations sur le débit des vaisseaux, les artérioles, les capillaires et les veinules, ainsi que les shunts artério-veineux, qui sont plus fréquents dans les tissus néoplasiques que dans les tissus sains.
- **Blood Volume (BV)** : *exprimé en mL/100 g de tissu*, représente le volume de sang qui circule dans la vascularisation d'une région tissulaire
- **Time to peak (TTP)** : *exprimé en seconde*, est le moment auquel la concentration du produit de contraste atteint son maximum (Figure 33). L'allongement du TTP peut être provoqué par une diminution du débit sanguin, mais se produit également lorsque l'arrivée du bolus de contraste injecté est retardée, alors que le débit sanguin est normal (Thapa).
- **Mean transit time (MTT)** : *exprimé en seconde*, Le temps de transit moyen correspond au temps moyen, en secondes, que les globules rouges passent à travers la microcirculation, de l'extrémité artérielle à l'extrémité veineuse. Le temps de transit moyen est calculé en divisant le volume sanguin (BV) par le débit sanguin (BF)

- **Tmax** : *exprimé en seconde*, reflète le délai entre l'arrivée du bolus de contraste dans la circulation artérielle proximale des gros vaisseaux (fonction d'entrée artérielle) et le tissu d'intérêt (radiopaedia). Il existe une relation complexe entre Tmax et MTT. Tmax reflète une combinaison de retard, de dispersion et, dans une moindre mesure, de MTT ; par conséquent, elle doit principalement être considérée comme une mesure des caractéristiques macrovasculaires (Calamante et al. 2010).

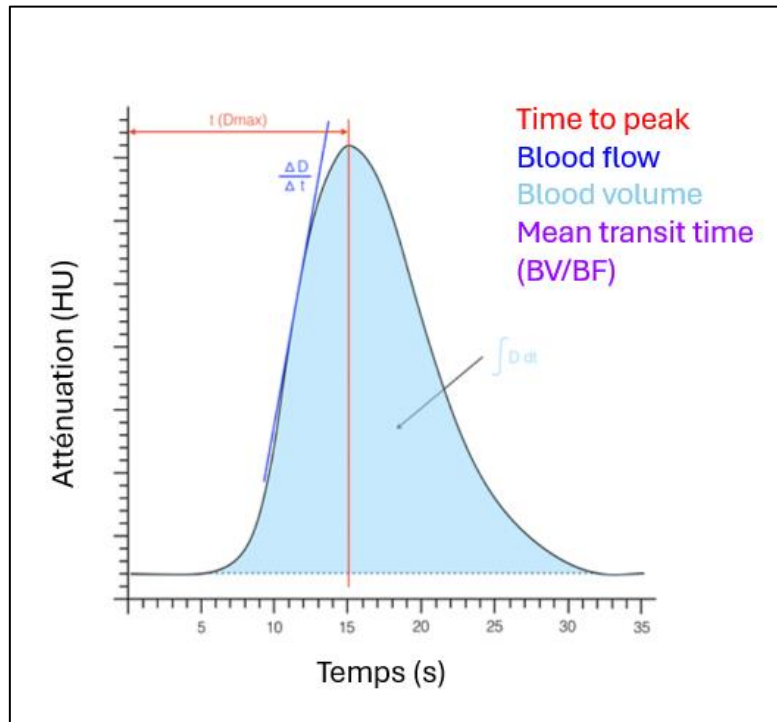


Figure 33 : Courbe de l'atténuation temporelle (Hacking 2019)

II. Analyse statistique et résultats

A. Analyse statistique

Pour rappel, il s'agit d'une série de cas, dans laquelle nous nous concentrerons sur l'analyse de chaque résultat de manière individuelle et sur le fait de comparer chaque patient entre eux, afin d'obtenir des tendances statistiques.

B. Résultats

1. Données démographiques et données cliniques des patients

Huit chiens répondaient aux critères d'inclusion. Tous les chiens ont eu un examen tomodensitométrique classique auquel a été ajoutée la séquence de perfusion. **Cinq chiens** ont également reçu **un second et troisième** examen tomodensitométrique avec séquence de perfusion. **Un chien** a reçu **le second** examen tomodensitométrique supplémentaire avec séquence de perfusion, **un autre chien** a reçu le **troisième** scanner avec séquence de perfusion sans avoir effectué le second. **Un chien** a reçu **uniquement le premier scanner** avec séquence de perfusion.

Il y avait 4 femelles stérilisées, 4 mâles entiers. Les races représentées comprenaient trois labradors, un chow-chow, un berger belge malinois, un border collie, un berger blanc suisse et un chien croisé. L'âge médian des chiens était de **9,4 ans** ; le poids médian était de **28,75 kg**.

Trois masses nasales étaient localisées à la cavité nasale gauche et cinq à la cavité nasale droite. Il y avait un adénocarcinome, un carcinome, et six sarcomes (3 chondrosarcomes et 3 sarcomes de lignée cellulaire indéterminée).

Lors de leur inclusion respective dans l'étude, 6 chiens ne recevaient aucun traitement, un chien recevait des corticoïdes et un chien un traitement AINS (firocoxib). À l'issue du premier examen tomodensitométrique, 7 chiens ont reçu une radiothérapie définitive, donc à visée curative, 1 chien a reçu une radiothérapie à visée palliative. Des traitements symptomatiques ont été mis en place au cours des séances de radiothérapie pour la gestion de l'inflammation, d'éventuelles surinfection, ainsi que des soins locaux et ophtalmologiques.

La fréquence cardiaque et la pression artérielle des 8 chiens ont été enregistrées lors du scanner initial (scanner 1), en pré-anesthésie, au moment de l'injection du produit de contraste et une heure après le réveil. Tous ont été jugés aptes à l'anesthésie. Aucune analyse cytologique des nœuds lymphatiques mandibulaires ou rétropharyngiens n'a été effectuée.

Un chien supplémentaire répondait aux critères d'inclusion excepté celui de la nature histopathologique de la tumeur. En effet, des biopsies nasales ont été effectuées à deux reprises sans résultat concluant. C'est pourquoi, ses données ne seront pas incluses dans les résultats mais le profil de l'évolution du volume tumoral sera analysé au regard de ses paramètres de perfusion comme cela sera effectué pour les autres chiens dans le paragraphe 4.d.Profil des courbes du chien non inclus. L'analyse des profils de ces courbes fera également partie de la discussion. Il s'agissait d'une chienne boxer stérilisée de 32kg, et 7 ans et 10 mois à l'admission. La chienne ne recevait aucun traitement à son admission, et a reçu les trois scanners avec les séquences de perfusion et un traitement de radiothérapie à visée palliative a également été réalisé.

2. Présentation générale des premiers résultats

À l'admission, lors de la réalisation du premier examen de tomodensitométrie, la longueur, la largeur et le volume médians de la masse nasale étaient respectivement de **7,02 cm** (étendue : [1,85-10,51]), **2,33 cm** (étendue : [1,57-3,04]), **2,59 cm** (étendue : [2,15-4,2]). Le volume médian global était de **18,67 cm³** (étendue : [3,517-25,301]) (Tableau VI).

Trois chiens étaient au stade I, un chien au stade II, trois chiens au stade III, et un chien au stade IV selon la classification Adams modifiée. Deux chiens présentaient une lymphadénopathie mandibulaire et rétropharyngienne, ipsilatérale à la tumeur, et aucun ne présentait de nodules pulmonaires évocateurs de métastases pulmonaires au scanner thoracique.

Les valeurs de perfusion initiales obtenues sont les suivantes : le BV médian était de **4,39 mL/100g** (étendue : [1,09 ; 34,48]), le BF médian était de **33,34 mL/100g/min** (étendue : [17,09 ; 244,3]), le PS médian était de **11,14 ml/min/100 g** (étendue : [6,72 ; 18,23]), le MTT médian était de **6,19 s** (étendue : [4,52 ; 14,97]).

Tableau VI: Valeurs initiales des tumeurs nasales des différents patients

	Longueur initiale (cm)	Largeur initiale (cm)	Hauteur initiale (cm)	Volume initiale (cm ³)
Patient 1 (P1)	7,22	1,62	2,65	18,42
Patient 2 (P2)	10,1	2,6	2,5	25,30
Patient 3 (P3)	6,28	3,04	4,2	23,94
Patient 4 (P4)	1,85	1,57	2,15	3,51
Patient 5 (P5)	6,14	1,97	2,37	11,52
Patient 6 (P6)	10,51	2,42	3,4	23,05
Patient 7 (P7)	9,05	2,24	3,01	18,93
Patient 8 (P8)	6,83	2,5	2,53	14,96
Moyenne	7,24	2,245	2,85	17,45
Médiane	7,02	2,33	2,59	18,67
Etendue	[1,85-10,51]	[1,57-3,04]	[2,15-4,2]	[3,51-25,30]

Tableau VII : : Paramètres de perfusion et de dimensions médians au scanner initial dans les différents types histologiques de tumeurs nasales chez les 8 chiens

	Longueur initiale médiane (cm)	Largeur initiale médiane (cm)	Hauteur initiale médiane (cm)	Volume initiale médian (cm ³)	BV initial médian (mL/100g)	BF initial médian (mL/100g/min)	PS initial médian (ml/min/100 g)	MTT initial médian (s)	TTP initial médian (s)	Tmax initial médian (s)	Description de la tumeur
Sarcome (n=6)	7,02	2,33	2,83	18,67	2,95	31,78	10,73	5,64	157,45	9,83	Hétérogène
Etendue	[1,85;10,51]	[1,57;3,04]	[2,15;4,2]	[3,51;23,94]	[1,09;5,347]	[17,09;75,56]	[6,69;17,87]	[4,52;7,433]	[70,81;164,3]	[6,6;12,13]	X
Carcinome(n=2)	8,12	2,28	2,37	18,41	20,75	138,66	13,64	13,18	100,89	11,39	Hétérogène
Etendue	[6,14;10,1]	[1,97;2,6]	[2,37;2,5]	[11,52;25,30]	[7,02;34,48]	[33,02;244,3]	[9,06;18,23]	[11,4;14,97]	[48,09;153,7]	[8,24;14,54]	X

3. Valeurs à l'admission selon le type histologique tumoral

Deux groupes de chiens sont réalisés selon leur type tumoral. Un tableau récapitulatif, Tableau VII, synthétise l'ensemble des données initiales. Ces données sont obtenues lors du premier scanner réalisé avant l'initiation du traitement par radiothérapie. Le volume médian pour les différents types de tumeur était de **18,41 cm³** pour les tumeurs épithéliales (carcinome), de **18,67 cm³** pour les tumeurs mésoenchymateuses (sarcomes). Le volume initial médian de chaque groupe tumoral ne semble pas présenter de différence.

Le **BV médian** des carcinomes semble être plus élevé que celui des sarcomes, avec des valeurs respectives de **20,75 mL/100g** et de **2,95 mL/100g**. De même, le **BF médian** des carcinomes semble être plus élevés que celui des sarcomes avec des valeurs respectives de **138,66 mL/100g/min** et **31,78 mL/100g/min**.

Toutes les tumeurs étaient hétérogènes, aucune gradation n'a été effectuée.

4. Étude longitudinale

L'étude longitudinale a pour objectif de présenter l'évolution du volume tumoral au cours des différents scanners. Il s'agit d'une présentation individuelle de chaque patient. Les graphiques présentant l'évolution des paramètres de perfusion au cours du protocole sont présentés en annexe. Deux groupes ont été effectués selon la classification histologique des tumeurs, groupe sarcome (Patients 1, 3, 6 et 8) et groupe carcinome (Patient 2), seuls ces patients ont suivi l'intégralité du protocole.

a) Profil des courbes des sarcomes

Patient 1 (P1)	Labrador Mâle	Chondrosarcome	Stade I	RT définitive
-----------------------	---------------	----------------	---------	---------------

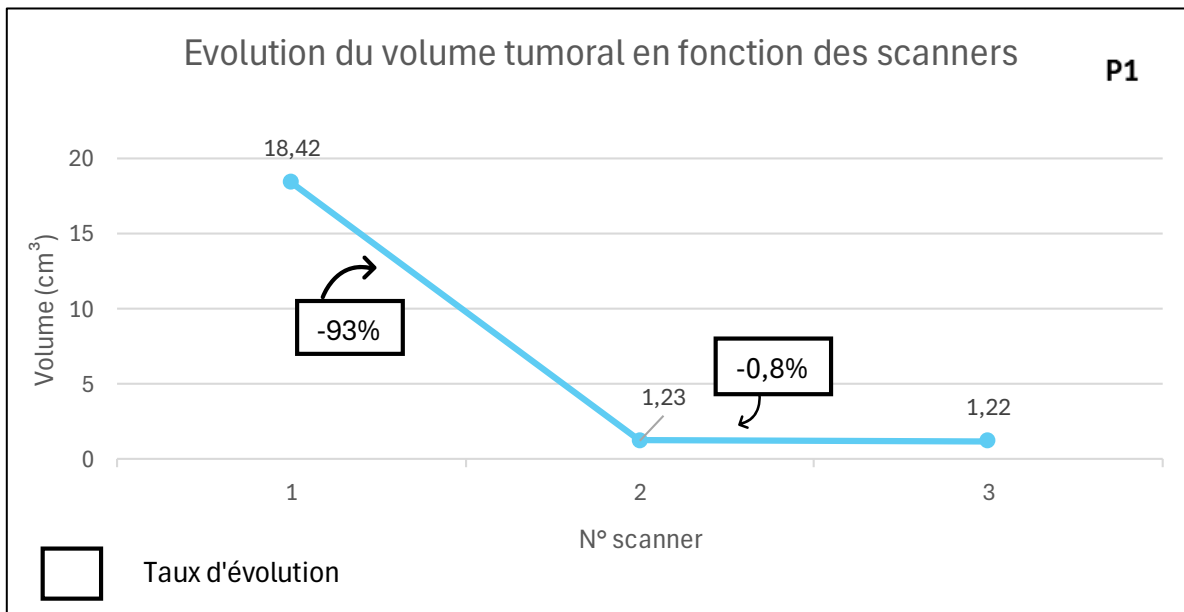


Figure 34 : Évolution du volume tumoral P1

Patient 3 (P3)	Berger belge Malinois Mâle	Sarcome	Stade II	RT définitive
-----------------------	----------------------------	---------	----------	---------------

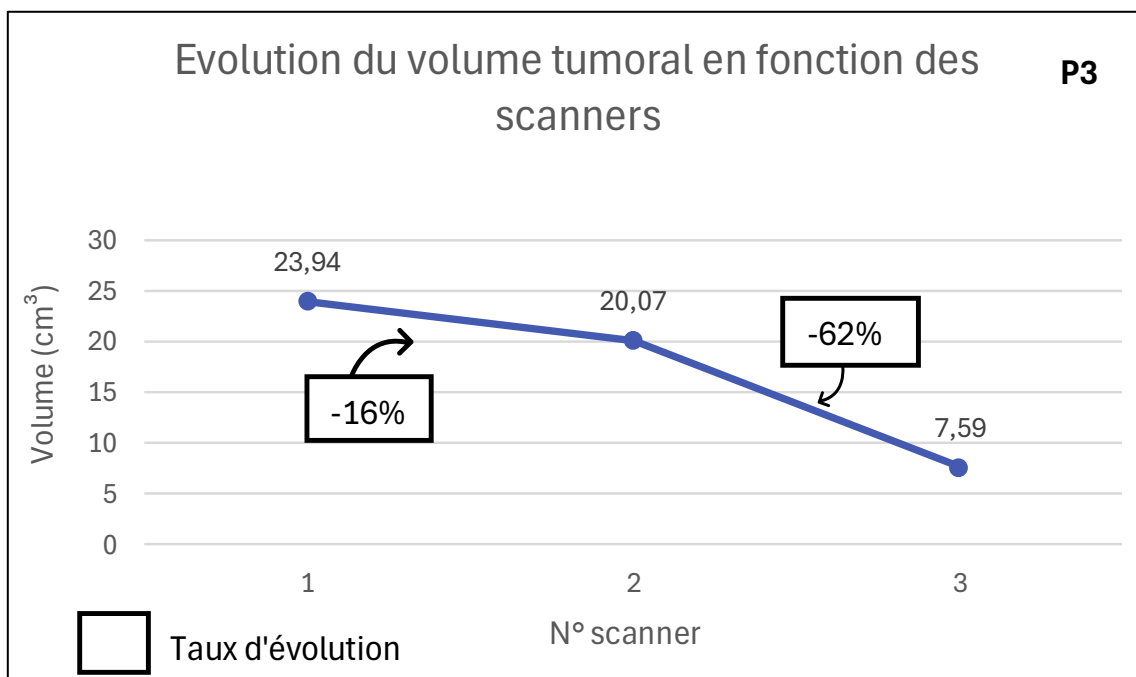


Figure 35: Évolution du volume tumoral P3

Patient 6 (P6)	Labrador FS	Chondrosarcome	Stade III	RT définitive
-----------------------	-------------	----------------	-----------	---------------

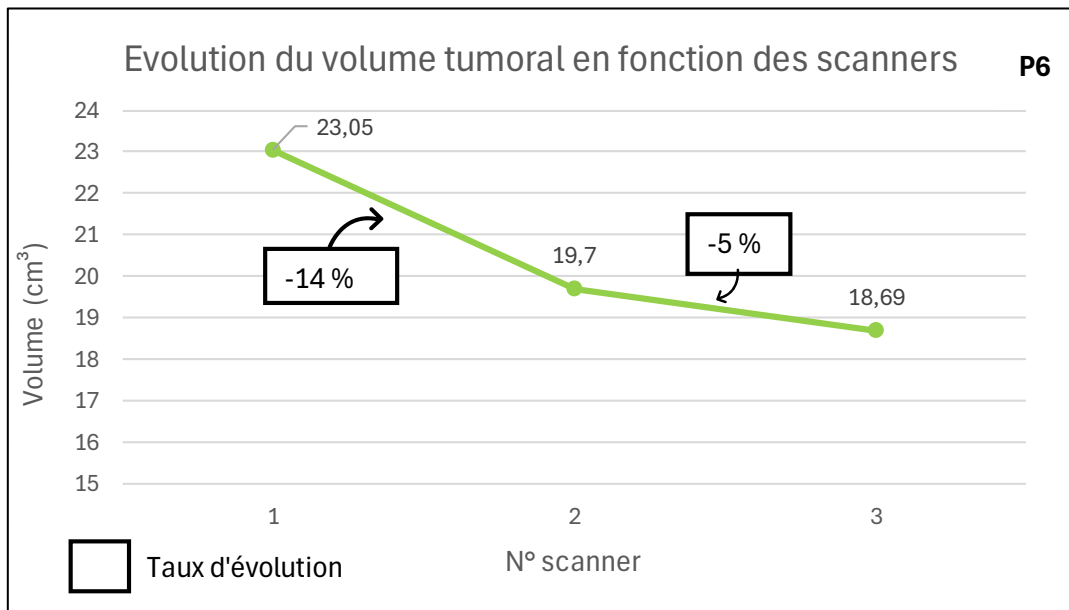


Figure 36: Évolution du volume tumoral P6

Patient 8 (P8)	Labrador FS	Chondrosarcome	Stade III	RT définitive
-----------------------	-------------	----------------	-----------	---------------

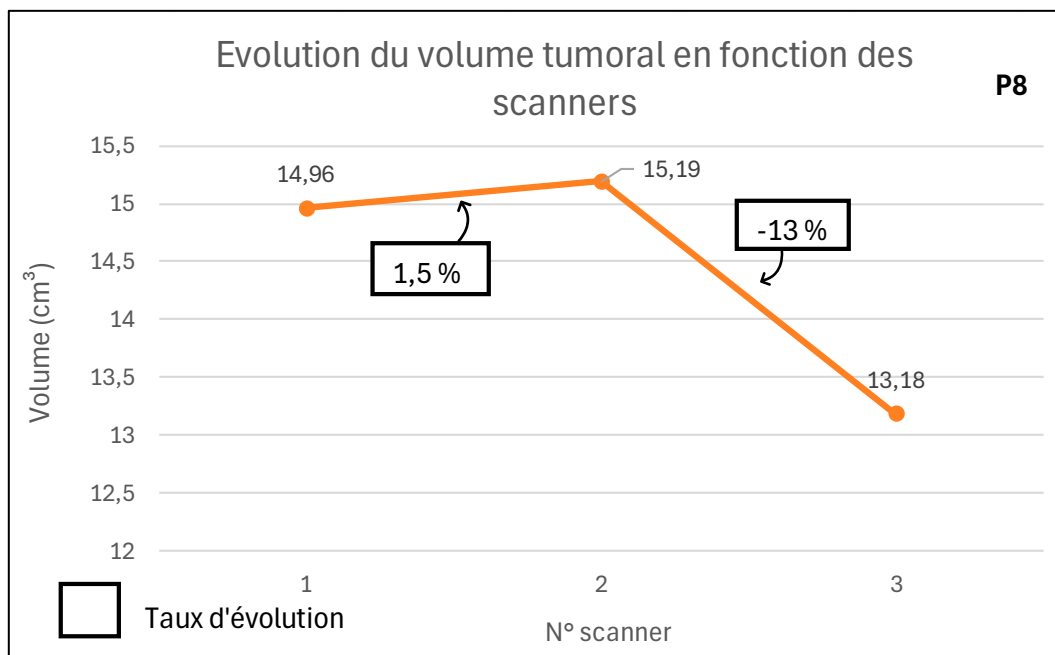


Figure 37: Évolution du volume tumoral P8

Pour les patients 1, 3, 6 et 8, les taux d'évolution du volume tumoral entre le premier et le deuxième scanner sont très variables avec une étendue de [-93% ; - 1,5%], de même pour la seconde partie entre le scanner 2 et 3 avec des taux d'évolution variant de [-62% ; -0,8%]. Pour les patients 1, 3 et 6, les deux taux d'évolution sont négatifs, ce qui implique une diminution permanente du volume tumoral au cours du traitement puis au cours des deux mois suivants le traitement et donc une absence de récurrence. Pour le patient 8, le volume tumoral au cours du traitement par radiothérapie ne diminue pas, mais diminue au cours de la seconde partie, à l'issue de traitement.

b) Profil des courbes du carcinome

Patient 2 (P2)	Chow-chow FS	Adénocarcinome	Stade IV	RT palliative
-----------------------	--------------	----------------	----------	---------------

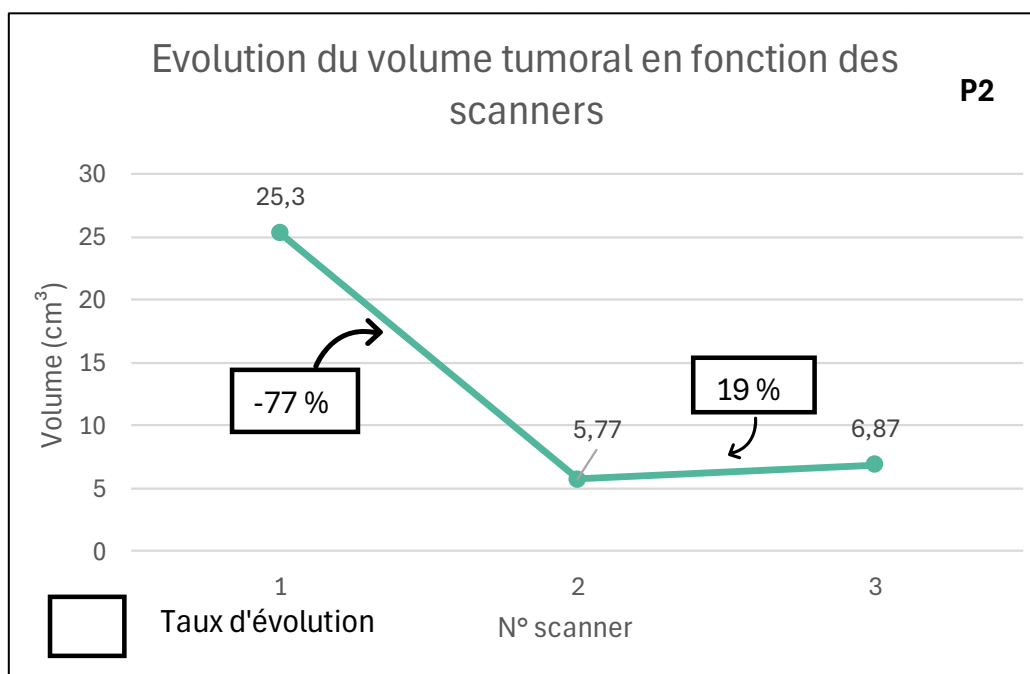


Figure 38: Évolution du volume tumoral P2

Pour ce patient présentant un adénocarcinome nasal, la diminution du volume tumoral est importante au cours du traitement par radiothérapie. Mais ce patient présente rapidement une récurrence après le traitement, mise en évidence par ce taux de 19% d'augmentation du volume tumoral deux mois après la fin du traitement.

c) Profil des courbes des protocoles incomplets

Patient 5 (P5)	Border Collie FS	Carcinome	Stade I	RT définitive
-----------------------	------------------	-----------	---------	---------------

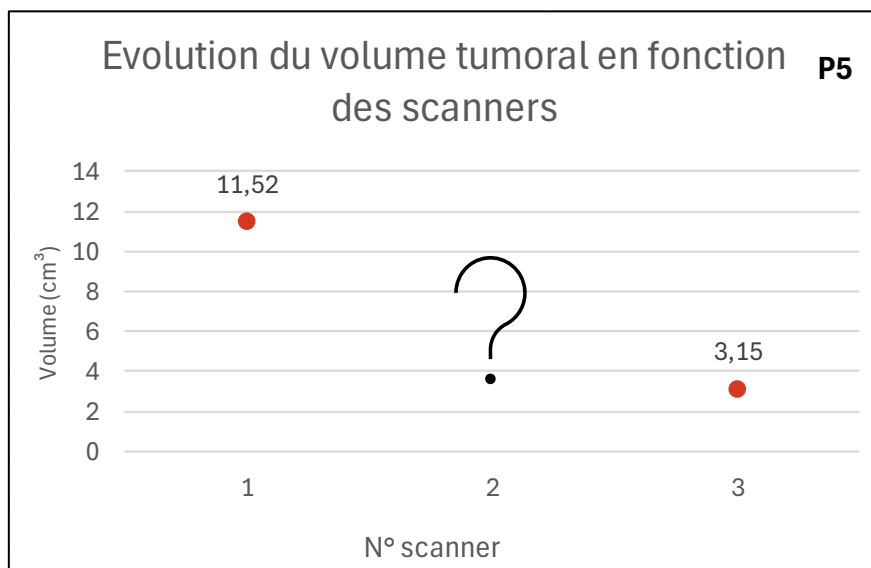


Figure 39: Évolution du volume tumoral P5

Patient 7 (P7)	Berger Blanc Suisse Mâle	Sarcome	Stade III	RT définitive
-----------------------	--------------------------	---------	-----------	---------------

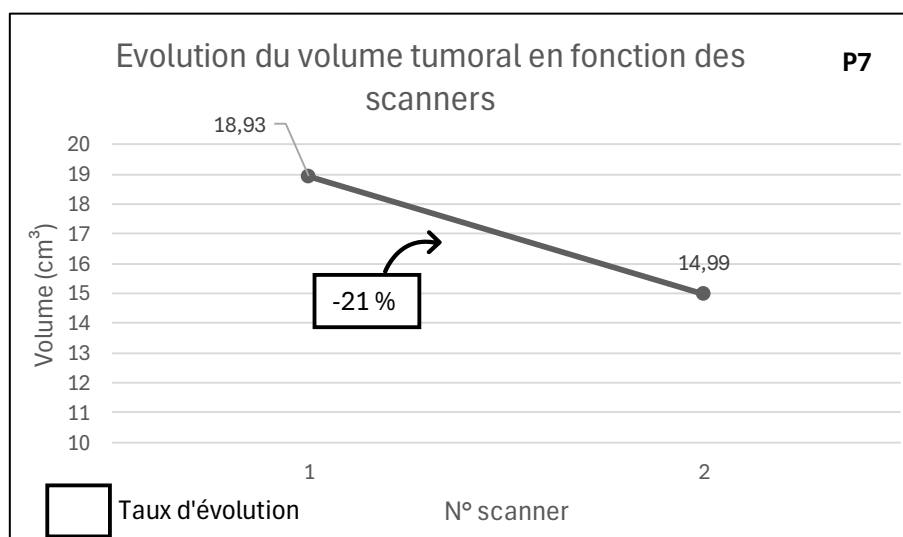


Figure 40 : Évolution du volume tumoral P7

Ces deux patients, P5 et P7, n'ont pas réalisé l'intégralité du protocole. Pour le patient 5, atteint de carcinome nasal, il n'est pas possible de calculer des taux d'évolution intermédiaires, mais seulement un taux d'évolution global s'élevant à une diminution de **73%**.

Pour le patient 7, atteint d'un sarcome nasal, il est seulement possible de calculer le premier taux d'évolution du volume tumoral s'élevant à une diminution de **21%**.

d) Profil des courbes du chien non inclus

Patient X (PX)	Boxer FS	?	Stade IV	RT palliative
-----------------------	----------	---	----------	---------------

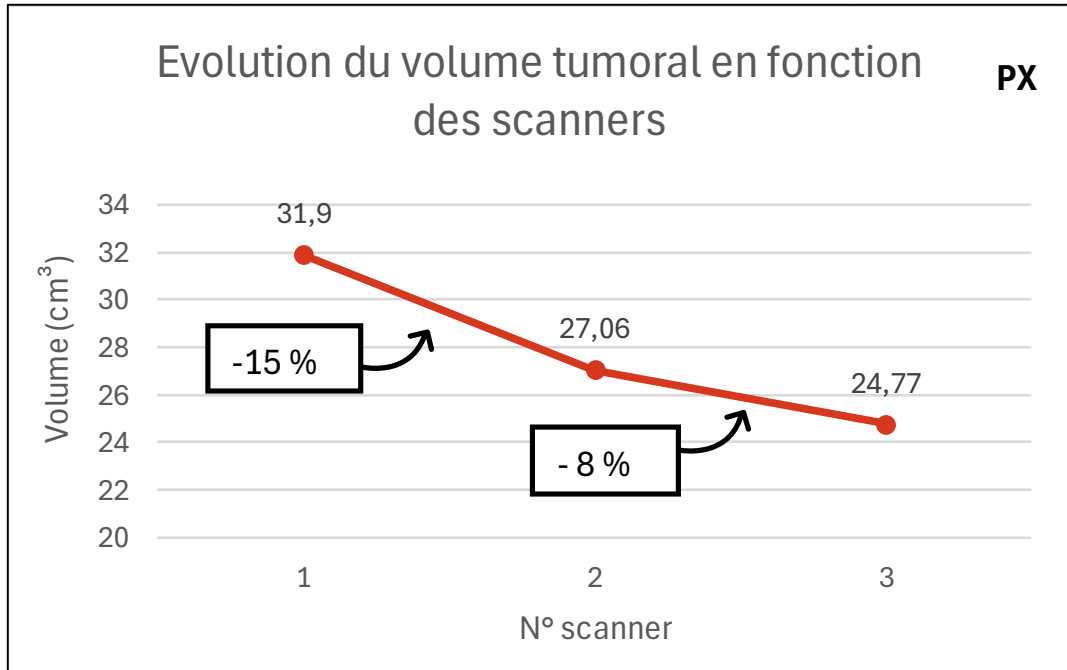


Figure 41: Évolution du volume tumoral PX

Comme précisé dans le précédent paragraphe (B.1 données démographiques), l'analyse histopathologique n'a pas permis d'identifier le type tumoral de la masse nasale chez ce chien. Cependant il est intéressant d'analyser le profil de cette courbe pour identifier un potentiel type tumoral en fonction des paramètres initiaux de perfusion et de l'évolution du volume. Comme pour les patients atteints d'un sarcome (Patients 1, 3 et 6), les deux taux d'évolution sont négatifs, ce qui sous-entend une diminution permanente du volume tumoral au cours du traitement puis au cours des deux mois suivants le traitement et donc une absence de récurrence.

e) Comparaison des profils de courbe

Cette partie a pour objectif d'identifier des tendances d'évolution du volume tumoral et d'identifier des facteurs, incluant les paramètres de perfusion initiaux et pouvant influencer l'évolution du volume tumoral après la mise en place d'un traitement par radiothérapie.

(1) Les sarcomes

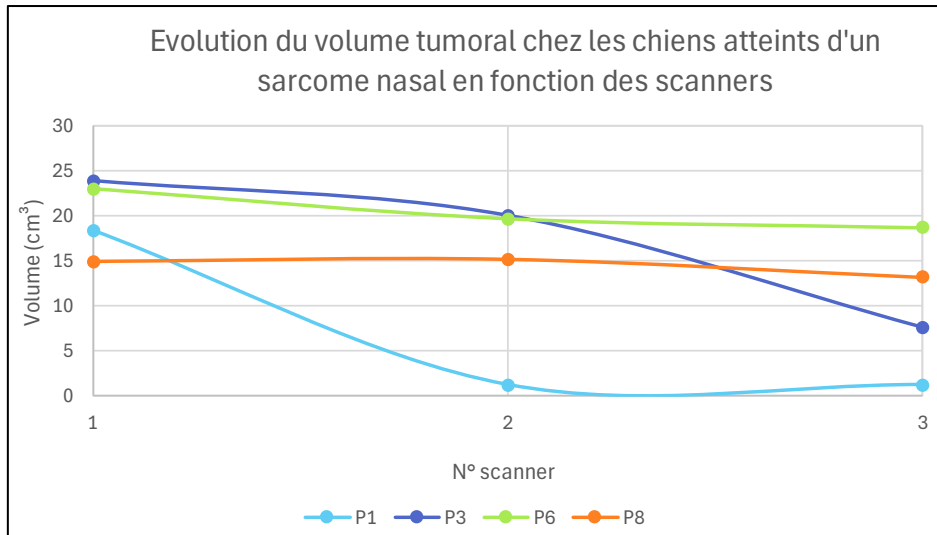


Figure 42 : Évolution du volume tumoral chez les chiens atteints d'un sarcome nasal

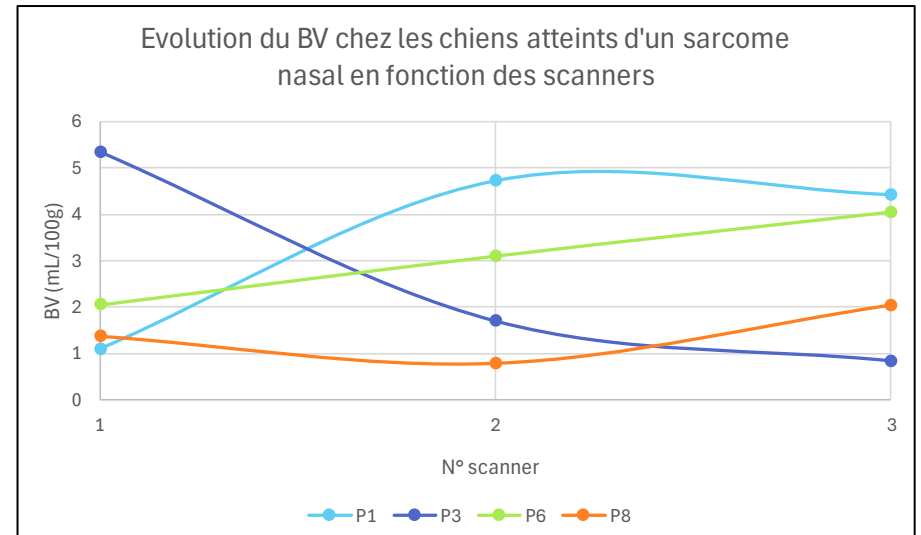


Figure 43 : Évolution du BV chez les chiens atteints d'un sarcome nasal

Tableau VIII : Données relatives aux figures 42, 43 et 44

	Volume scanner 1 (cm³)	Volume scanner 2 (cm³)	Volume scanner 3 (cm³)
P1	18,42	1,23	1,22
P3	23,94	20,07	7,59
P6	23,05	19,7	18,69
P8	14,96	15,19	13,18

	BV scanner 1 (mL/100g)	BV scanner 2 (mL/100g)	BV scanner 3 (mL/100g)
P1	1,09	4,72	4,42
P3	5,34	1,69	0,83
P6	2,04	3,09	4,04
P8	1,36	0,78	2,03

	BF scanner 1 (mL/100g/min)	BF scanner 2 (mL/100g/min)	BF scanner 3 (mL/100g/min)
P1	17,09	83,84	63,53
P3	29,89	47,02	10,05
P6	33,67	43,94	60,29
P8	20,76	16,03	26,64

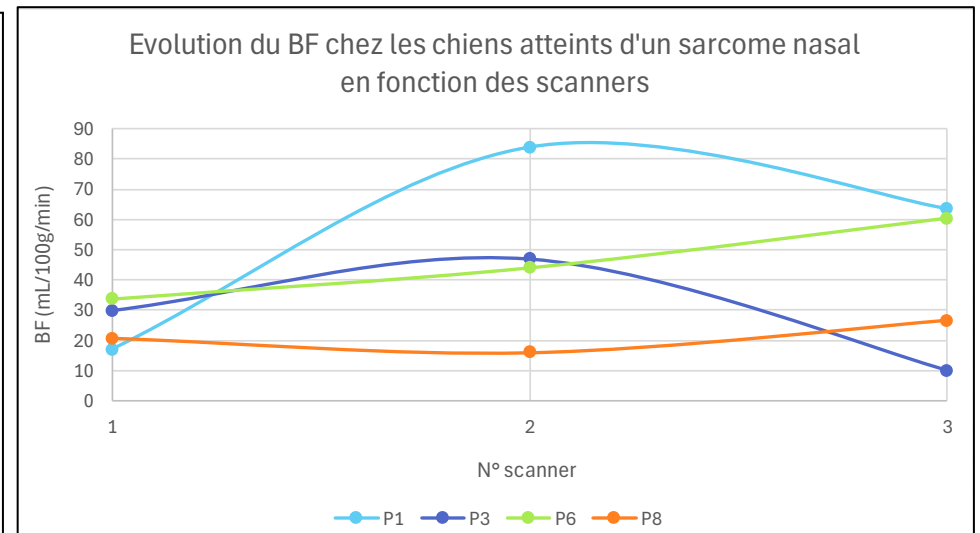


Figure 44 : Évolution du BF chez les chiens atteints d'un sarcome nasal

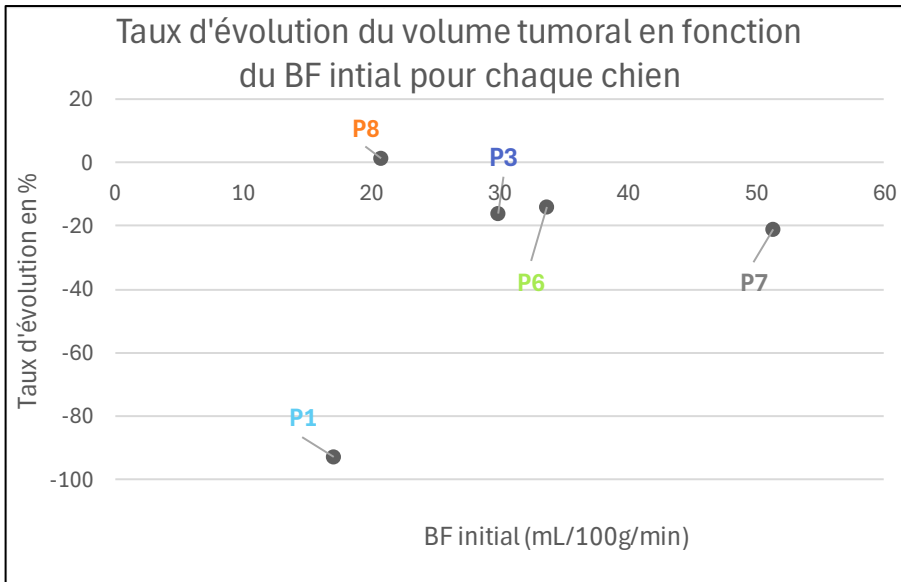


Figure 45 : Taux d'évolution du volume tumoral en fonction de BF initial

Tableau IX : Données relatives aux figures 45,46 et 47

	Taux d'évolution (%)	Volume (cm ³)		Taux d'évolution (%)	BV initial (mL/100g)
P1	-93	18,42	P1	-93	1,09
P3	-16	23,94	P3	-16	5,35
P6	-14	23,05	P6	-14	2,04
P7	-21	18,93	P7	-21	4,92
P8	1,5	14,96	P8	1,5	1,36

	Taux d'évolution (%)	BF initial (mL/100g/min)
P1	-93	17,09
P3	-16	29,89
P6	-14	33,67
P7	-21	51,32
P8	1,5	20,76

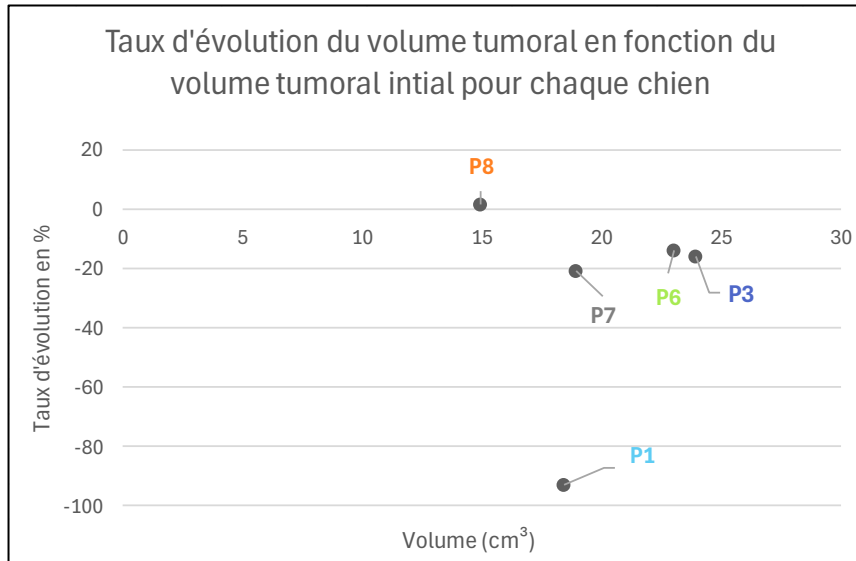


Figure 46 : Taux d'évolution du volume tumoral en fonction du volume tumoral initial

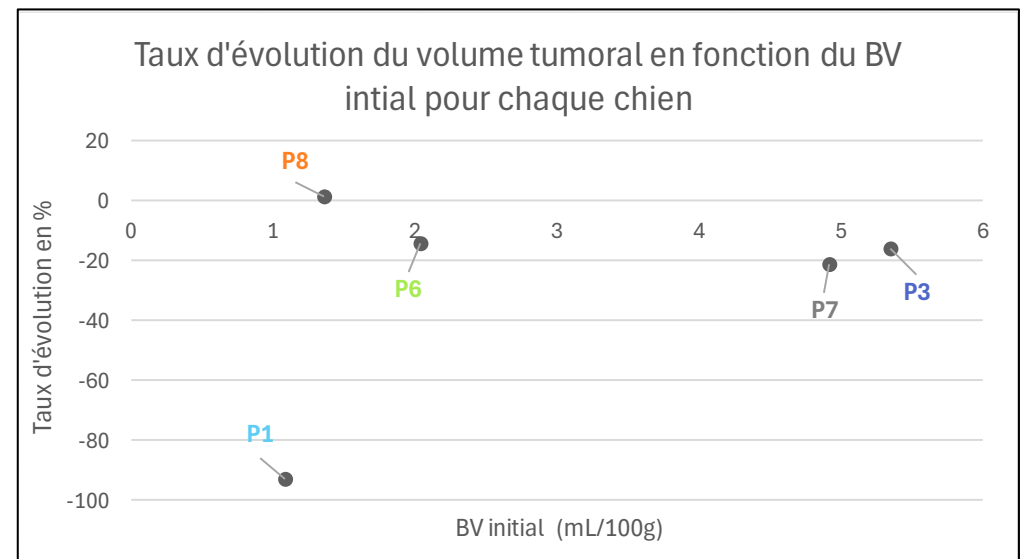


Figure 47 : Taux d'évolution du volume tumoral en fonction de BV initial

Tout d'abord, il s'agit de comparer le comportement tumoral au sein du groupe des sarcomes. Pour cela, différentes analyses sont effectuées. La première consiste à confronter l'évolution de différents paramètres (volume tumoral, BV, BF) au cours des différents scanners (Figures 42, 43 et 44 et Tableau VIII). Avec un volume médian de 18,67 cm³ et un écart type de 3,63 cm³, une homogénéité des volumes initiaux semble se distinguer.

Les patients P6 et P8 semblent suivre la même évolution des volumes tumoraux, ainsi que des BV et des BF au cours des différents scanners. Ces deux patients sont tous deux des chiennes labrador femelles stérilisées, présentant un chondrosarcome de stade III.

Le patient P1 présente une importante réduction du volume tumoral au cours du traitement, associée à une augmentation des paramètres de perfusion au cours du traitement, soit entre le premier et le second scanner (Tableau X).

Le patient P3 semble présenter un taux de réduction global de son volume tumoral important, soit entre le premier et troisième scanner, associé à une diminution globale des paramètres de perfusion (Tableau X).

Tableau X : Taux d'évolution du BV et du BF chez les chiens atteints d'un sarcome nasal

	Taux d'évolution BV entre scan 1 et 3	Taux d'évolution BF entre scan 1 et 3
P1	306	272
P3	-84	-66
P6	98	79
P8	49	28

Ensuite, il s'agit de confronter les taux d'évolution du volume tumoral entre le **scanner 1 et 2** pour chaque patient et de l'analyser en fonction du volume tumoral initial, puis en fonction du BV initial, et enfin en fonction du BF initial (Figures 45, 46 et 47 et Tableau IX).

La tumeur nasale du patient P1 semble présenter un comportement différent des autres sarcomes. En effet, son taux de réduction de 93% s'avère différent des autres sarcomes dont le pourcentage d'évolution est compris entre [1,5 ; -21%].

Le taux d'évolution des patients P3, P6 et P8 ne semble pas être affecté ni par la valeur initiale du BV ni par celle du BF.

Le volume tumoral initial ne s'avère pas être un facteur d'évolution du volume tumoral au cours du temps pour l'ensemble des patients.

Nous n'avons trouvé aucune tendance entre les paramètres de perfusion et la réduction du volume tumoral dans le groupe sarcome pendant le traitement, ni entre le volume initial et la réduction du volume tumoral.

(2) Tumeurs épithéliales

Dans cette partie, il est intéressant de confronter le comportement du volume tumoral d'un adénocarcinome nasal au comportement du volume tumoral des sarcomes nasaux. De même, cette comparaison est effectuée avec les paramètres de perfusion, afin d'identifier d'éventuelles différences entre ces deux groupes tumoraux.

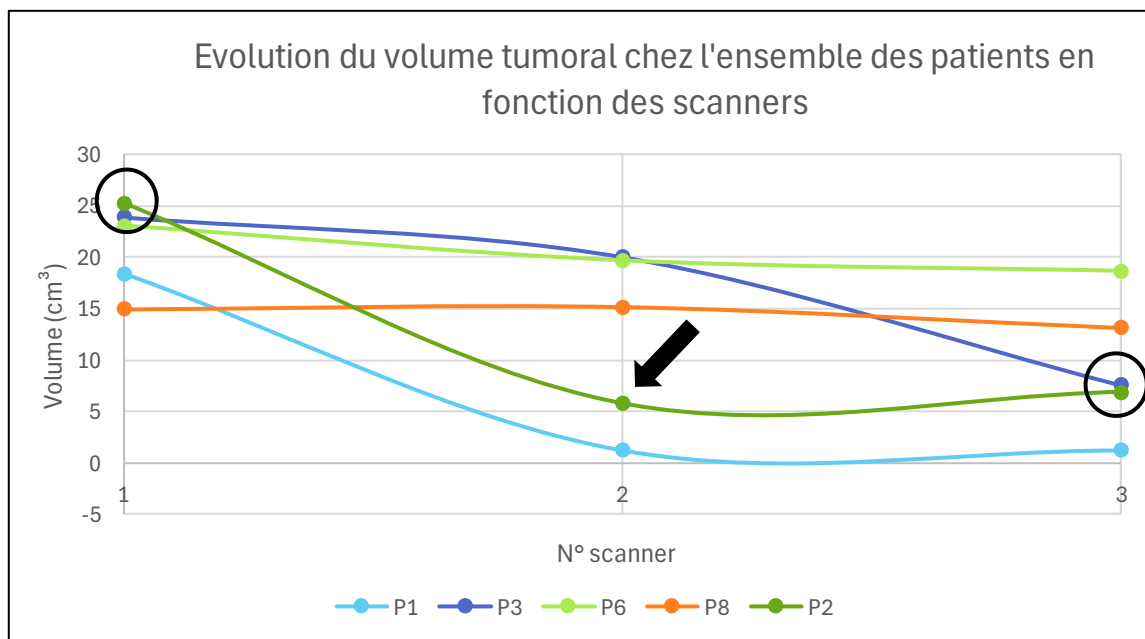


Figure 48 : Évolution du volume tumoral chez l'ensemble des chiens atteints d'une tumeur nasale. Adénocarcinome pointée par la flèche noire (P2)

Ce graphique permet de mettre en évidence à nouveau la forte diminution, entre les deux premiers scanners, du volume tumoral de l'adénocarcinome (P2) en comparaison avec les autres sarcomes. L'exception se porte sur la courbe de P1 qui met également en évidence une forte diminution du volume tumoral entre les deux premiers scanners.

La seule tumeur récidivante est l'adénocarcinome dont le taux d'évolution est positif entre le deuxième et troisième scanner, à l'issue des 2 mois après la fin du traitement.

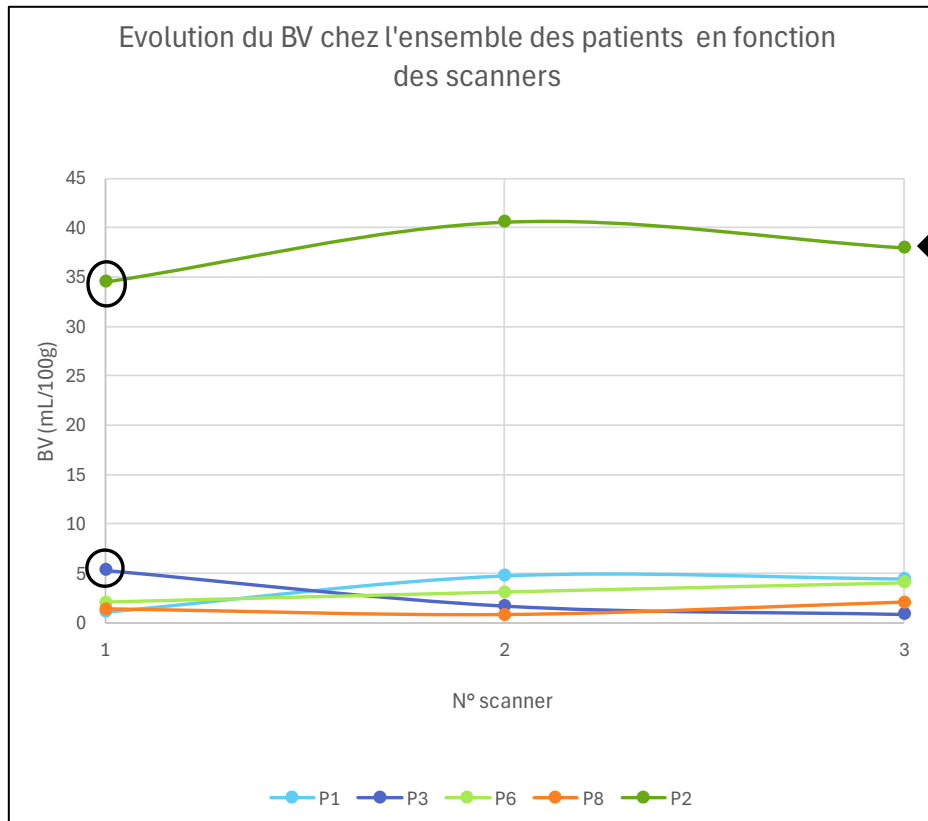


Figure 49 : Évolution du BV chez l'ensemble des chiens atteints d'une tumeur nasale, Adénocarcinome pointée par la flèche noire (P2). Valeurs initiales de BV du P2 et P3 entourées en noir.

La figure 49 (BV) permet de mettre en évidence la supériorité de la valeur initiale de BV chez le P2 atteint d'un adénocarcinome nasal. Elle permet également de montrer la supériorité de la valeur initiale de BV chez le patient 3, moins marquée que pour P2.

De même, la figure 50 (BF) permet de mettre en évidence la supériorité de la valeur initiale de BF chez le P2 atteint d'un adénocarcinome nasal.

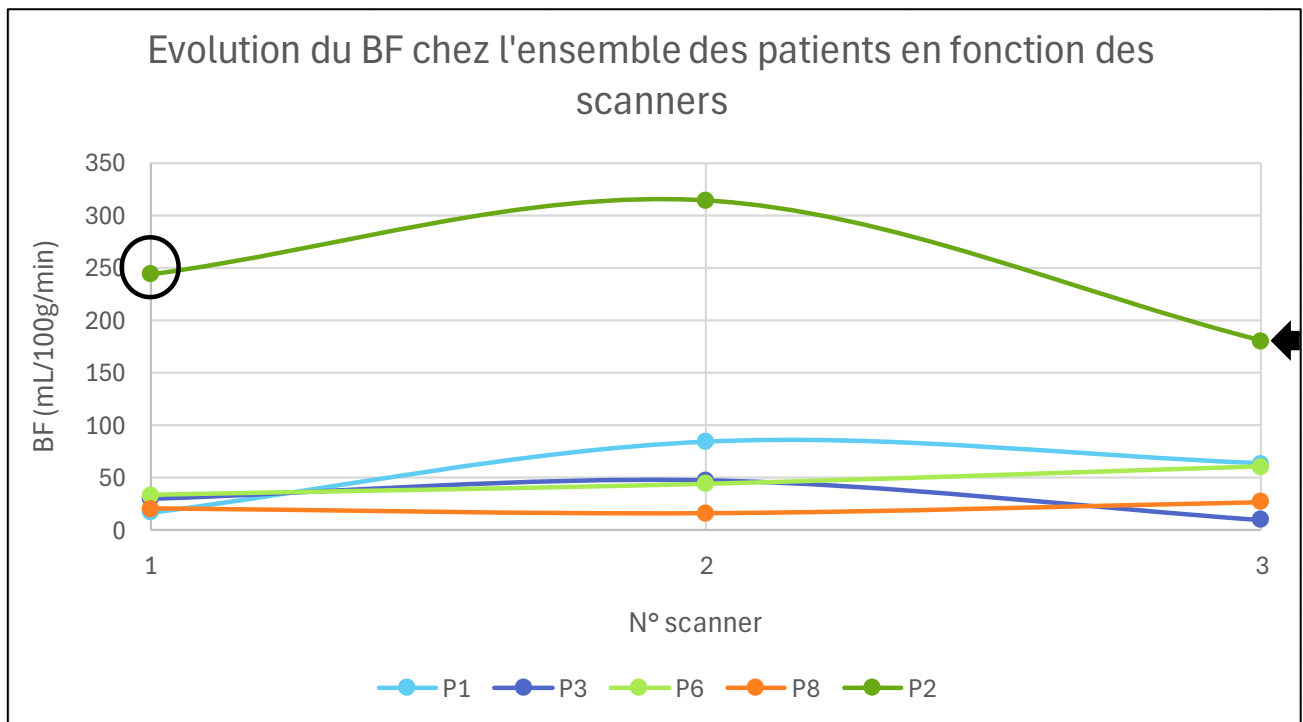


Figure 50 : Évolution du BF chez l'ensemble des chiens atteints d'une tumeur nasale, Adénocarcinome pointée par la flèche noire. Valeur initiale de BF de P2 entourée par le cercle noir.

Au regard de l'ensemble de ces figures (42, 43, 48, 49) le volume tumoral du patient P1 semble suivre le même comportement que celui du patient P2 : une forte réduction du volume tumoral au cours du traitement associée à une augmentation des paramètres de perfusion, notamment le BV.

Cependant avec un taux de réduction médian de **16%** pour les sarcomes, le taux de réduction du volume tumoral chez le carcinome semble être plus élevé **77%**, entre le premier et second scanner. De même, la réduction du volume entre le premier scanner et celui à 2 mois après la fin du traitement est plus élevée pour les carcinomes (**72,5%**) que pour les sarcomes (**43,5%**).

La figure suivante (figure 50) cherche à mettre en évidence un possible lien entre les valeurs de perfusion initiale et la réduction globale de la tumeur entre le scanner 1 et 3 :

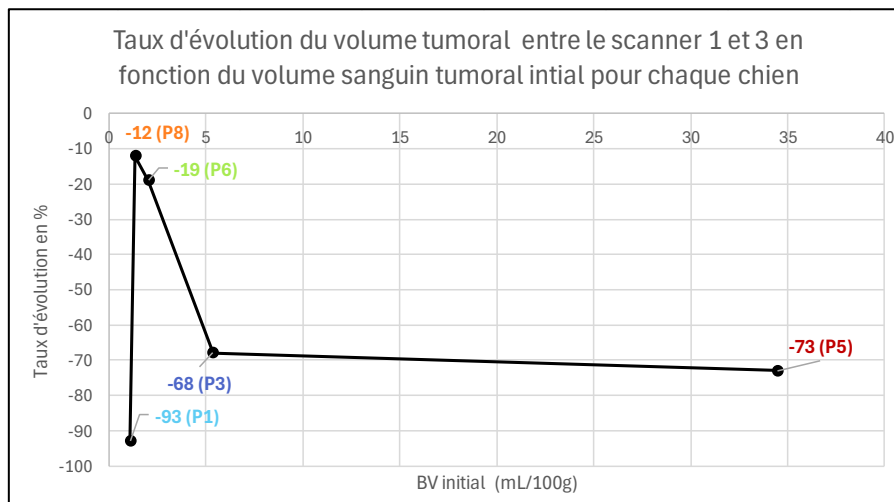


Figure 51 : Taux d'évolution du volume tumoral chez l'ensemble des chiens

D'après la figure 50, les tumeurs des patients P8 et P6 semblent présenter à nouveau un comportement semblable en termes de réduction tumoral en fonction du BV initial. Comme dans la comparaison précédente (taux de réduction 1 et 2 en fonction du BV initial), il ne semble pas y avoir de tendance entre les quatre patients P1, P3, P6 et P8.

Comparaison des profils avec le patient X :

Le patient X présente un taux d'évolution du volume tumoral proche de ceux des sarcomes (-15% entre le premier et deuxième scanner et -22% entre le premier et le troisième scanner) mais présente des paramètres de perfusion intermédiaires, se situant entre les paramètres des sarcomes et des tumeurs épithéliales. En vert sont représentées les courbes des sarcomes, en bleu celle de l'adénocarcinome et en rouge celle du patient X.

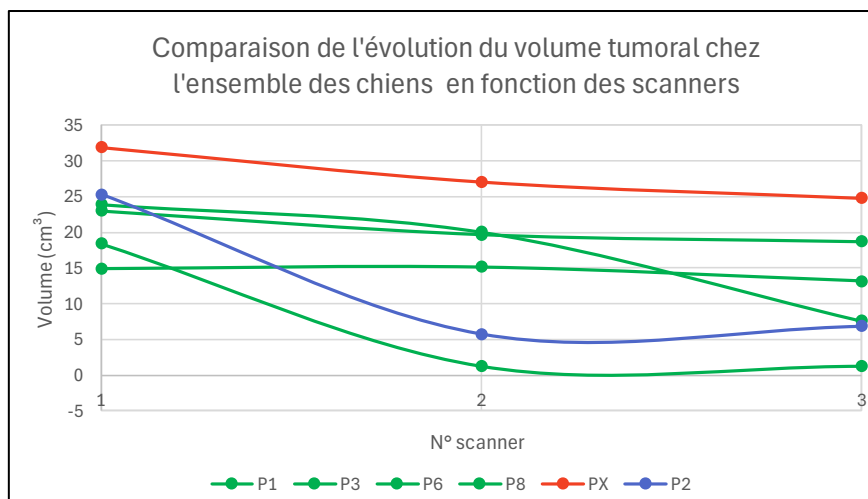


Figure 52 : Comparaison de l'évolution du volume tumoral avec le patient X, en vert les sarcomes, en bleu l'adénocarcinome en rouge le patient inconnu

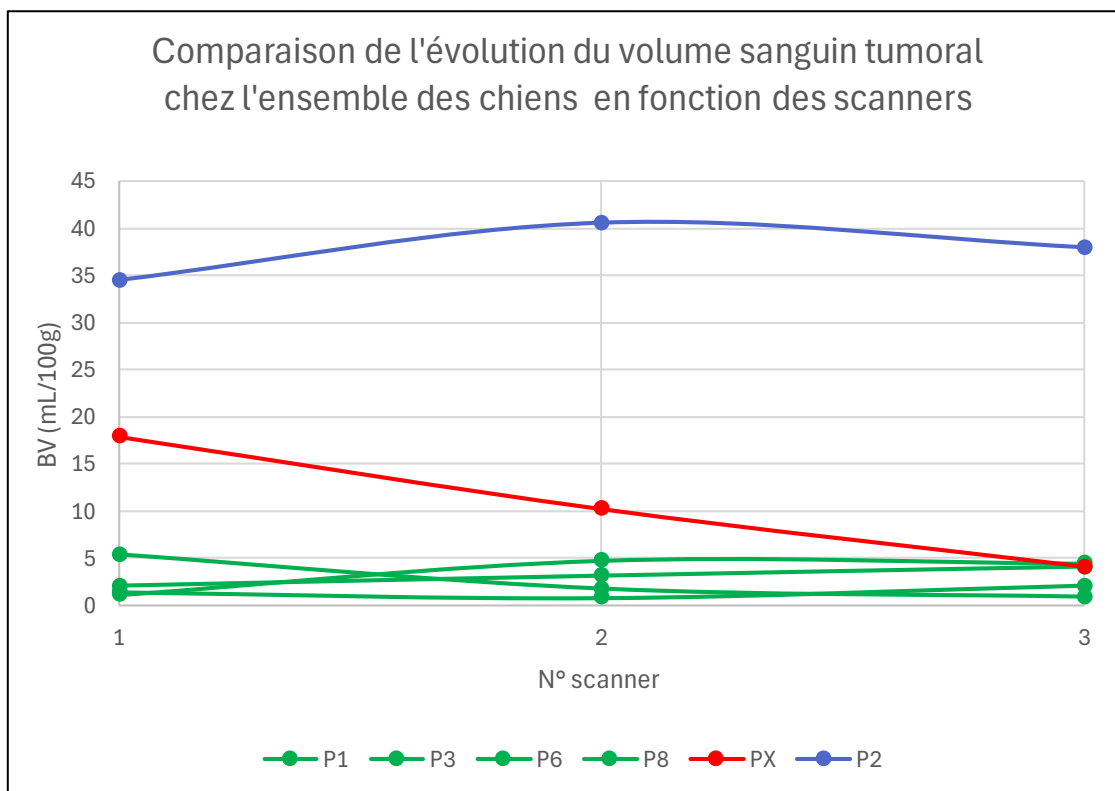


Figure 53 : Comparaison de l'évolution du BV avec le patient X, en vert les sarcomes, en bleu l'adénocarcinome en rouge le patient inconnu

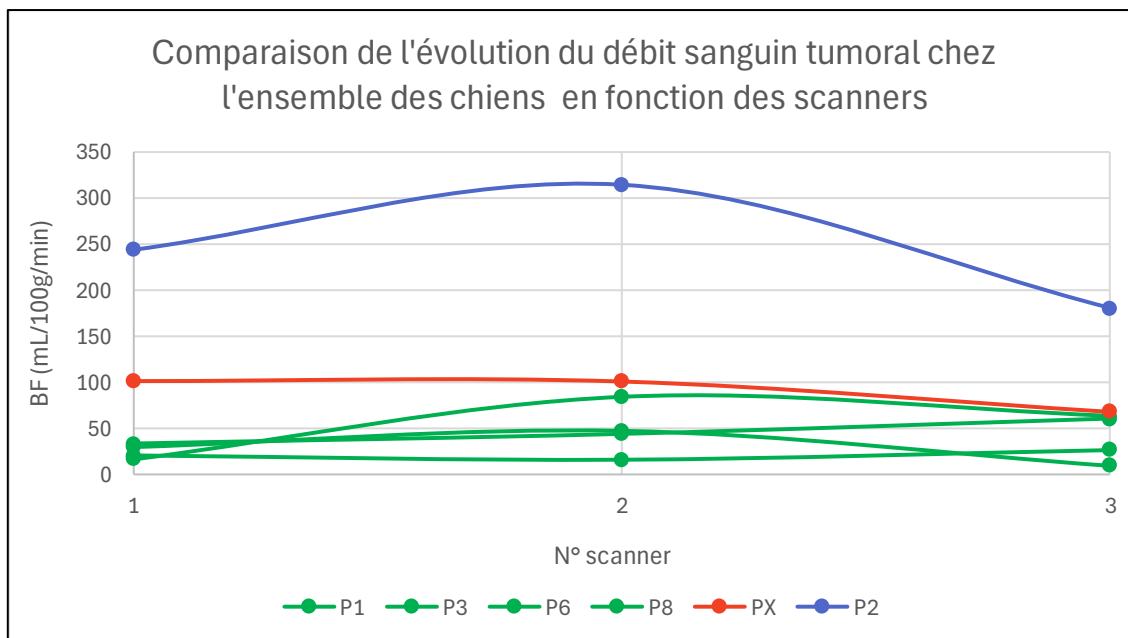
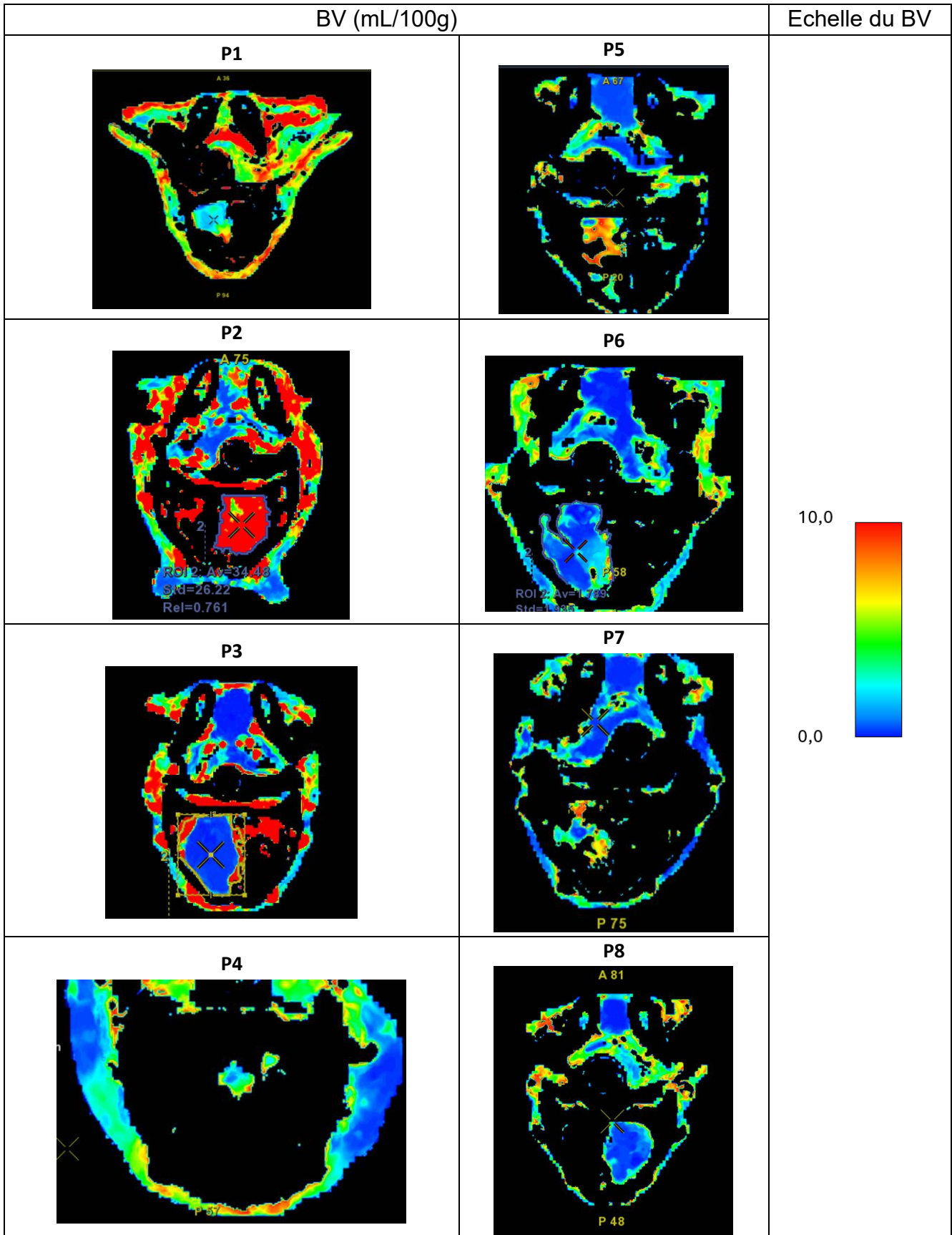


Figure 54 : Comparaison de l'évolution du BF avec le patient X, en vert les sarcomes, en bleu l'adénocarcinome en rouge le patient inconnu

5. Étude cartographique

Tableau XI : Cartographie du paramètre BV sur la séquence de perfusion du scanner n°1



Au regard de la cartographie des BV initiaux de chaque patient, une hétérogénéité de la perfusion tumorale semble se distinguer. Une tendance à une perfusion accrue en périphérie semble se démarquer.

6. Taux de survie ou perte de vue

Quatre chiens étaient encore en vie à la fin de l'étude. Nous n'avons pas pu obtenir d'information pour les quatre autres. De ce fait aucun calcul du taux de survie n'a pu être réalisé.

III. Discussion

A. Valeurs initiales du volume tumoral

Les valeurs initiales obtenues au cours de l'étude présentent des points de similarité et de disparité avec d'autres études. Tout d'abord le volume tumoral pour les carcinomes comme pour les sarcomes est bien inférieur dans notre étude, **18,41 cm³** pour les tumeurs épithéliales, de **18,67 cm³** pour les sarcomes, que les volumes rapportés dans l'étude de (Mortier et al. 2023) : 61,3 cm³ pour les adénocarcinomes et 160,2 cm³ pour les carcinomes et 140,5 cm³ pour les sarcomes, cela peut s'expliquer par la technique utilisée dans cette étude, où le volume tumoral est obtenu à l'aide d'une formule de calcul selon les dimensions de la tumeur.

B. Intérêt des valeurs initiales de perfusion

Plusieurs études rapportent des valeurs de perfusion de tumeurs nasales chez des chiens. La plus récente (Mortier et al. 2023), portant sur 24 chiens atteints de tumeurs nasales (16 tumeurs épithéliales et 8 sarcomes), a rapporté des valeurs de BV s'étendant de 3,63 à 66,02 mL/100g, avec comme médiane **17,83 mL/100g** ; des valeurs de BF s'étendant de 23,65 à 279,99 mL/100g/minute, avec comme médiane **122,63 mL/100g/minute** ; des valeurs de MTT s'étendant de 4,57 à 14,23s, avec comme médiane **8,91 s**. Les médianes rapportées dans notre étude sont plus faibles : le BV médian était de **4,92 mL/100g** (étendue : [1,09 ; 34,48]), le BF médian était de **33,67 mL/100g/min** (étendue : [17,09 ; 244,3]). Dans une étude plus ancienne (Van Camp, Fisher, Thrall 2000), portant sur 9 chiens atteints de tumeurs nasales (un sarcome, deux carcinomes et six adénocarcinomes), l'étendue de BF était de 14,5 ml/100g/min à 249 mL/100g/min, avec comme médiane **118 mL/100g/min**. Les résultats obtenus dans ces deux études démontrent des médianes plus grandes pour les valeurs de perfusion. Cependant nos étendues respectives de BV, BF et MTT sont similaires à celles obtenues dans ces études précédemment citées. Le faible nombre de chien inclus dans notre étude limite l'interprétation pour la médiane.

Les valeurs obtenues dans une étude plus récente (La Fontaine et al. 2017), portant sur 11 chiens atteints de tumeurs nasales (7 carcinomes et 4 sarcomes) semblent se rapprocher de celles obtenues dans notre étude, avec des valeurs de BF retenues 72 ; 69 ou 51 mL/100g/min selon le logiciel utilisé, des valeurs de BV retenues à 6,2 ou 6,6 et 7,7 mL/100g, et un MTT de 5,7 ; 6,4 ou 10,2 s et un PS de 28 s, 25 s, ou 26 s encore une fois selon le logiciel utilisé. Les valeurs obtenues dans cette étude restent supérieures à celles que nous avons obtenues. Cela peut s'expliquer d'une part par des variations du contour de la tumeur et des artères entre les opérateurs, des différences dans les protocoles d'acquisition DCECT ou les deux. Les valeurs obtenues dans notre étude restent communément plus faibles, notamment en BV et BF, comparativement aux valeurs retrouvées dans l'ensemble de ces trois études. Cela peut également s'expliquer par la proportion majoritaire de carcinomes dans ces études, à la différence de la nôtre, dans laquelle la majorité des tumeurs nasales étaient des sarcomes (75%).

La comparaison de perfusion entre les sarcomes et les carcinomes est un sujet retrouvé dans plusieurs articles, notamment dans celui de Mortier et al. (2023) et celui de Nitzl et al. (2009), ce dernier portant sur 31 chiens atteints de tumeurs nasales également (15 carcinomes et 16 sarcomes). Ces deux articles montrent que **les carcinomes ont un BF significativement plus élevé que les sarcomes**. L'étude de Mortier et al. (2023) a également montré que les **adénocarcinomes et carcinomes avaient un BV significativement plus élevé que les sarcomes**. La seconde étude a, quant à elle, montré que le TTP était significativement plus faible chez les carcinomes et ostéosarcomes en comparaison avec les sarcomes. Ces résultats sont en accord avec les tendances retrouvées dans notre étude, où les sarcomes semblaient présenter un BF et BV initiaux plus faibles, ainsi qu'un TTP initial plus élevé que les tumeurs épithéliales.

Associé à ces différences de paramètres entre carcinomes et sarcomes, nous avons également rapporté une tendance sur le taux de réduction du volume tumoral, entre le premier scanner et le dernier scanner réalisé 2 mois après à la fin du traitement de RT. **La réduction du volume semblait être plus faible pour les sarcomes que pour les carcinomes**. Conformément à nos résultats, une étude récente portant sur 15 chiens (8 carcinomes et 7 sarcomes) a rapporté une réduction du volume tumoral plus importante pour les carcinomes que pour les sarcomes, dans les 3 mois suivant la fin du traitement complet de RT mégavoltage définitive (Morgan, Lurie, Villamil 2018). La sensibilité à la réduction tumorale des carcinomes comparativement à celles des sarcomes peut être expliquée par plusieurs hypothèses. La première est celle rapportée dans une étude de médecine humaine (Hermans et al. 2003). Cette étude met en évidence que l'efficacité de la RT est meilleure dès lors que la perfusion de la tumeur est plus importante. Cette sensibilité à la radiothérapie est supposée être en lien avec un degré d'hypoxie plus faible, consécutivement à une meilleure perfusion. Une seconde hypothèse fait appel aux études qui ont évalué le rapport α/β^1 (Fitzpatrick et al. 2008). Ce rapport est un indicateur de la sensibilité des tissus à la radiothérapie. Cette étude suggère que certains sarcomes, notamment les sarcomes des tissus mous et les ostéosarcomes ont un faible rapport

¹La valeur α représente une lésion cellulaire irréversible, tandis que la valeur β représente une lésion cellulaire réversible (réparable) ; Le rapport α/β peut être utilisé comme prédicteur de la sensibilité des tissus à la radiothérapie.

α/β . Un rapport α/β plus élevé dans les carcinomes que dans les sarcomes pourrait expliquer pourquoi nous avons observé une plus grande réduction de volume dans les carcinomes.

Ces hypothèses conduisent à penser que la sensibilité à la radiothérapie dépend de l'environnement tumoral. D'après Tomlinson et al. (1999), l'environnement des sarcomes diffère de celui des carcinomes : présence d'un seul compartiment pour le sarcome (composé de cellules mésenchymateuses malignes) et présence de deux compartiments pour les carcinomes (un composé de cellules épithéliales malignes et un de stroma composé de fibroblastes et myofibroblastes). La différence dans le schéma de l'angiogenèse des sarcomes et des carcinomes peut être attribuée à la présence de ces cellules, fibroblastes et myofibroblastes, dans les carcinomes. De plus, la répartition vasculaire serait plutôt diffuse et homogène pour les sarcomes, et regroupée dans le stroma adjacent à la tumeur infiltrante pour les carcinomes. La variation dans la répartition cellulaire et vasculaire au sein des tumeurs pourrait expliquer la variation dans la sensibilité à la RT. En médecine humaine, il n'a pas encore été démontrée l'importance pronostique de la densité vasculaire chez les sarcomes, à la différence des carcinomes de la tête et du cou (Weidner 1998). D'après les tendances obtenues dans notre étude, **il ne semble pas avoir de relation entre les paramètres de perfusion initiaux et le taux de réduction du volume tumoral pour les sarcomes.**

C. Le scanner en séquence classique ou de perfusion comme monitoring tumoral

1. Intérêt de séquence de perfusion comme monitoring

L'intérêt de recourir aux séquences de perfusion comme monitoring au cours d'un traitement par RT est multiple. Pour les sarcomes de notre étude, nous pouvons noter une augmentation du BF au cours du traitement par radiothérapie, associée chez ces chiens à une diminution de leur volume tumoral. Le patient (patient 8) ayant connu une augmentation du BF, n'a pas vu son volume tumoral diminué. Une étude en médecine humaine s'est intéressée à évaluer les paramètres de perfusion au cours de la RT chez des patients atteints de carcinomes de la tête et du cou (Surlan-Popovic et al. 2010). La réestimation des paramètres de perfusion au cours de la RT, à 40 Gy et à 70 Gy révèle une diminution de la vascularisation (valeurs BF et BV) pour les patients ayant répondu. Ces paramètres sont décrits dans l'étude comme des prédicteurs significatifs de la réduction des tumeurs locales. La nature histologique de la tumeur décrite dans l'étude pourrait expliquer cette variation inverse. Il est important de considérer l'environnement tumoral propre à chaque tumeur lors de l'interprétation des fluctuations des paramètres de perfusion au cours d'un traitement, en particulier l'hypoxie et l'inflammation. L'hypoxie peut entraîner une diminution de la perfusion et l'inflammation entraîner des valeurs élevées de BV et PS (Surlan-Popovic et al. 2010). Un scanner plusieurs mois après la fin du traitement permettrait quant à lui d'anticiper une récurrence en adaptant le traitement, ou encore d'identifier du tissu tumoral résiduel justifiant une cytoréduction de la tumeur. Ainsi l'évolution spécifique des paramètres fonctionnels peut orienter les patients vers une chirurgie de

sauvetage précoce ou provoquer un réajustement des doses d'irradiation, de chimiothérapie ou tout autre traitement adjuvant.

2. Suivi du volume tumoral

La seule tumeur semblant récidiver au cours du protocole de l'étude a été l'adénocarcinome. Malgré l'absence de données concernant la survie sans progression de ce patient, il s'agit de celui dont la réduction du volume était parmi les plus importantes au deuxième scanner. Parmi de nombreuses études, la survie sans progression pour les carcinomes semble être inférieure à celles des sarcomes, 418 jours pour les sarcomes et 194 jours pour les carcinomes (Lawrence et al. 2010). Il en est de même pour l'étude (Nell et al. 2020) dans laquelle la survie sans progression était également plus longue pour les sarcomes que celle des carcinomes. Cette étude a également suggéré l'hypothèse selon laquelle les tumeurs répondant rapidement à la radiothérapie ont souvent une récurrence et une croissance rapide.

D. La perfusion comme outil complémentaire

L'intérêt de la perfusion tumorale pourrait s'étendre jusqu'à la caractérisation histologique de la tumeur nasale. Les séquences de perfusion ne prétendent pas remplacer le diagnostic par biopsie et l'analyse histologique. Toutefois quand ces examens n'aboutissent pas à des résultats concluants, le recours à la perfusion comme aide diagnostique de la tumeur peut être intéressante pour adapter le traitement. Le patient X de notre étude présente des paramètres de perfusion initiaux intermédiaires (entre carcinome et sarcome) et un taux de réduction se rapprochant du taux médian des sarcomes. Par manque d'effectif dans notre étude, la comparaison du profil des courbes de perfusion du patient inconnu (PX) n'a pu aboutir. Cependant d'autres études en médecine humaine se sont penchées sur le recours à la perfusion comme outil diagnostique complémentaire. L'étude visait à déterminer la relation entre plusieurs paramètres de perfusion et les caractéristiques histologiques correspondantes des bords des lésions du carcinomes hépatocellulaires. L'étude visait également à évaluer la valeur clinique de l'imagerie fonctionnelle (Bai et al. 2014). Les données ont indiqué que les cartes de perfusion montraient différents états de perfusion et que l'angiogenèse tumorale était différente selon les types de tumeurs, apportant une évaluation préopératoire supplémentaire sur les caractéristiques de la tumeur. Une autre étude a tenté de montrer des corrélations entre les paramètres de perfusion et les types histologiques des tumeurs pulmonaires chez l'homme (Trinidad López et al. 2018). Les carcinomes à grandes cellules, les tumeurs carcinoïdes et neuroendocrines présentaient des valeurs de BV plus élevées que les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes indifférenciés. Il n'y avait aucune différence dans les paramètres de perfusion entre les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes, comme l'ont montré d'autres études (Spira et al. 2013; Kiessling et al. 2004).

E. Hétérogénéité tumorale

Les résultats qualitatifs obtenus après lecture cartographique des paramètres de perfusion, BV notamment, à l'issue du premier scanner mettent en évidence une perfusion et une perméabilité plus élevées en périphérie de la tumeur en raison d'une angiogenèse plus élevée. L'hétérogénéité de la perfusion tumorale est courante. Nos résultats concordent avec les données de la littérature, dans laquelle il est rapporté que la plus grande densité de microvaisseaux se trouve à la périphérie de la tumeur dans la « zone d'angiogenèse ». À mesure que la tumeur se développe, les parties centrales deviennent relativement hypovasculaires et éventuellement nécrotiques (Miles 1999). Dans une étude (Baish et al. 1996), les auteurs ont montré que la MVD tumorale était hétérogène, avec une densité de vaisseaux plus élevée dans la circonférence de la tumeur et une densité plus faible en son centre.

F. Limites de l'étude et perspectives

Au cours de l'étude, nous avons pu rapporter quelques limites à l'obtention de résultats aboutis, ainsi qu'à la bonne réalisation du protocole.

Le nombre de chiens inclus dans l'étude constitue une limite importante. Cette limite était d'autant plus marquée lorsqu'il s'agissait d'effectuer des groupes selon la nature histologique de la tumeur. Ainsi la possibilité d'obtenir des groupes avec des effectifs corrects fut restreinte, et la possibilité d'effectuer des analyses statistiques ainsi que des comparaisons significatives entre chaque groupe n'a donc pas été permise, en raison du faible effectif. De plus l'obtention d'une plage de données plus importante n'a pas été réalisable, pouvant en partie expliquer les différences de valeur de perfusion obtenues avec les autres études. Le faible effectif ne nous permet pas de confirmer l'hypothèse initiale de l'étude, qui suggérait que les paramètres de perfusion seraient un critère plus précis pour évaluer la réponse tumorale.

La réalisation des mesures volumiques des tumeurs nasales constitue également une limite de l'étude. Dans notre étude le contour d'une ROI a été effectuée sur chacune des coupes pour plusieurs raisons. La première raison de cette technique était de pouvoir sommer chaque volume de chaque coupe afin d'obtenir le volume final pour optimiser la précision du contour de la tumeur. La seconde raison était d'éviter d'inclure dans notre ROI tumorale, du tissu non tumoral. Pour cela, sur chacune des coupes où a été contournée la ROI, le rehaussement en post-contraste a été vérifié (rehaussement supérieur à 70 UH). Cependant il est tout à fait possible que du tissu inflammatoire résiduel ait été pris en compte à plusieurs reprises. De plus la limite entre ce tissu /liquide inflammatoire n'a pas toujours été évidente, notamment au niveau des sinus paranasaux.

L'obtention de résultats histologiques n'a pas toujours été fructueux. L'absence de résultat pour un patient a également entravé de possibles conclusions.

Il aurait été intéressant d'obtenir plus de données sur la médiane de survie de chaque chien, afin de pouvoir établir des relations statistiques selon les paramètres de perfusion initiale. En effet, c'est à ce niveau qu'il manque des données statistiques pour les tumeurs nasales des

chiens, à la différence des tumeurs de la tête et du cou en humaine, où des liens ont pu être établis entre des valeurs de perfusion et des taux de survie. Ainsi il serait encore plus aisé d'adapter le traitement du chien en connaissance des taux de survie.

L'obtention de l'ensemble des données a été effectuée par un seul opérateur. La variabilité intra-observateur n'a cependant pas été calculée dans notre étude. Toutefois il est rapporté, que la variabilité intra-observateur globale est inférieure à la variabilité inter-observateur d'après Ng et al. (2018) et Fiorella et al. (2004). D'après la première étude (Ng et al. 2018) et (La Fontaine et al. 2017), le choix de la fonction d'entrée artérielle représente l'un des principaux contributeurs à la variabilité des observateurs. Il pourrait être intéressant d'effectuer à nouveau l'ensemble des mesures de notre étude, par deux ou trois opérateurs pour évaluer la variabilité inter-observateur. Il pourrait également être intéressant qu'un opérateur réalise les mesures plusieurs fois, à différents moments, afin d'évaluer la variabilité intra-observateur.

Les principales variations intra et inters observateurs sont ainsi identifiables au niveau de la segmentation et le calcul du volume tumoral, et au niveau de la sélection d'entrée artérielle. Limiter ces variations permettrait d'uniformiser la prise de données et ainsi pouvoir comparer plus facilement les données des différentes études. Le recours à l'intelligence artificielle (IA) a déjà fait ses preuves en imagerie (Chen et al. 2022). L'IA peut faciliter l'évaluation des changements volumétriques de la tumeur. Une étude a démontré sa validité dans les tumeurs pleurales du poumon chez l'Homme (Kidd et al. 2022). Les réseaux de neurones convolutifs d'apprentissage profond se sont montrés prometteurs dans la segmentation et le calcul du volume tumoral dans le mésothéliome pleural malin avec la capacité de segmenter avec précision des volumes tumoraux aussi faibles qu'environ 100 cm³. Cet algorithme est particulièrement utilisé pour classer les images et donc bien adapté aux tâches de reconnaissance et de classification d'images. Ces algorithmes prometteurs sont très peu utilisés en médecine humaine et gagneraient à être adaptés pour les tumeurs nasales chez le chien.

CONCLUSION

La prise en charge thérapeutique des tumeurs nasales chez le chien comprend entre autres la radiothérapie. Définitive ou palliative, elle peut être associée à d'autres traitements, tels que la chimiothérapie comme radiosensibilisant ou l'exérèse chirurgicale de la tumeur en post radiothérapie.

Affiner le pronostic, adapter le plan thérapeutique et apporter des réponses aux propriétaires sont des enjeux majeurs pour le vétérinaire lors de la prise en charge d'un animal en oncologie. L'angiogénèse, élément clé de la croissance tumorale et des métastases, semble présenter un certain intérêt pronostique et un outil de suivi tumoral.

L'objectif principal de cette étude prospective était d'étudier la perfusion et le volume des tumeurs nasales chez les chiens traités par radiothérapie, avant la mise en place du traitement, à la fin du cycle de traitement par radiothérapie et deux mois après la fin du traitement.

Les résultats généraux confirment les tendances antérieures, soulignant des différences marquées entre sarcomes et carcinomes. Les sarcomes, présentant une perfusion initiale plus faible que les carcinomes, répondent moins efficacement à la radiothérapie en termes de réduction du volume tumoral comparativement aux carcinomes. Cette différence de réduction du volume tumoral peut être attribuée à une sensibilité accrue des carcinomes à la radiothérapie, potentiellement liée à leur environnement tumoral distinct.

Les valeurs initiales des paramètres de perfusion, avant les séances de radiothérapie, étaient plus faibles dans notre étude que celles rapportées précédemment par d'autres études sur le sujet. Ces résultats peuvent être imputés au faible effectif et à une proportion majoritaire de sarcome, chez qui il a été démontré que les valeurs de perfusion sont plus faibles.

Bien que l'étude n'ait pas pu établir de corrélations robustes entre les paramètres de perfusion et la prédiction de rechute en raison de la taille limitée de la cohorte, elle confirme néanmoins l'intérêt de l'étude de la perfusion et du volume tumoral comme outils de suivi de l'évolution post-thérapeutique. Le suivi du volume tumoral s'avère être un indicateur fiable pour détecter des récurrences, permettant ainsi d'adapter la prise en charge thérapeutique ultérieure, qu'elle soit médicale ou chirurgicale. Cette étude a mis en évidence également l'accessibilité et la facilité de réalisation de l'ajout des séquences de perfusion au sein d'un protocole de suivi tomodensitométrique.

Une des limites majeures de notre étude est la faible cohorte qui ne nous a pas permis d'analyser de manière plus fine les comportements des tumeurs en fonction du sous type histopathologique. De même, une cohorte plus importante nous aurait sans doute permis de déterminer si certains paramètres de perfusion pouvaient constituer des facteurs prédictifs de survie.

Cette étude a également ouvert la porte à d'autres perspectives au sujet des séquences de perfusion. Etablir des intervalles pour un débit sanguin tumoral ou pour un volume sanguin tumoral permettrait de classer plus facilement les tumeurs répondantes ou non répondantes à la radiothérapie. Ces intervalles pourraient également être utilisés pour ensuite compléter

l'analyse histopathologique, quand cette dernière ne peut aboutir et adapter les protocoles thérapeutiques.

L'apport de l'intelligence artificielle dans l'imagerie médicale et plus précisément dans le contouring des tumeurs nasales, tumeurs complexes, constitue également un enjeu dans la conduite des prochaines études.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS, W. M., WITHROW, S.J., WALSHAW, R., et al. (1987). Radiotherapy of malignant nasal tumors in 67 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 191, n°3, pp. 311-315. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3654292/>
- ADAMS, W. M., MILLER, P.E., VAIL, D.M. et al. (1998). An accelerated technique for irradiation of malignant canine nasal and paranasal sinus tumors. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. Vol. 39, n°5, pp. 475-481. [DOI 10.1111/j.1740-8261.1998.tb01637.x]
- ADAMS, W.M., BJORLING, D.E., McANULTY, J.E., et al. (2005). Outcome of accelerated radiotherapy alone or accelerated radiotherapy followed by exenteration of the nasal cavity in dogs with intranasal neoplasia: 53 cases (1990-2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 227, n°6, pp. 936-941. [DOI 10.2460/javma.2005.227.936]
- ADAMS, W.M., KLEITER, M.M., THRALL, D.E., et al. (2009). Prognostic significance of tumor histology and computed tomographic staging for radiation treatment response of canine nasal tumors. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. Vol. 50, n°3, pp. 330-335. [DOI 10.1111/j.1740-8261.2009.01545.x]
- AGTHE, P., CAINE, A.R., GEAR, R.N.A., et al. (2009). Prognostic significance of specific magnetic resonance imaging features in canine nasal tumours treated by radiotherapy. *The Journal of Small Animal Practice*. Vol. 50, n°12, pp. 641-648. [DOI 10.1111/j.1748-5827.2009.00843.x]
- AL TAMEEMI, W., DALE, T.P., AL-JUMAILY, R.M.Kh., et al. (2019). Hypoxia-Modified Cancer Cell Metabolism. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. Vol. 7, p.4. [DOI 10.3389/fcell.2019.00004].
- ANCHIERRI PIAZZA Alexandre (2002), Place de l'examen endoscopique de la cavité nasale des carnivores domestiques, Thèse Docteur vétérinaire. Université Claude-Bernard, Lyon I, 232 pages.
- ASH, L., TEKNOS, T.N., GANDHI, D., et al., (2009). Head and neck squamous cell carcinoma: CT perfusion can help noninvasively predict intratumoral microvessel density. *Radiology*. Vol. 251, n°2, pp. 422-428. [DOI 10.1148/radiol.2512080743].
- AVNER, A., DOBSON, J.M., SALES, J.I., et al., (2008). Retrospective review of 50 canine nasal tumours evaluated by low-field magnetic resonance imaging. *Journal of Small Animal Practice*. Vol. 49, n°5, pp. 233-243. [DOI 10.1111/j.1748-5827.2007.00512.x].
- BAETEN, C., CASTERMANS, K., LAMMERING, G., et al., (2006). Effects of radiotherapy and chemotherapy on angiogenesis and leukocyte infiltration in rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. Vol. 66, n°4, pp. 1219-1227. [DOI 10.1016/j.ijrobp.2006.07.1362].
- BAI, R-J., LI, J-P., REN, S-H., et al., (2014). A correlation of computed tomography perfusion and histopathology in tumor edges of hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. Vol. 13, n°6, pp. 612-617. [DOI 10.1016/S1499-3872(14)60298-8].
- BAISH, J. W., GAZIT, Y., BERK, D.A., et al., (1996). Role of tumor vascular architecture in nutrient and drug delivery: an invasion percolation-based network model. *Microvascular Research*. Vol. 51, n°3, pp. 327-346. [DOI 10.1006/mvre.1996.0031].

- BARONE, Robert (1986). Anatomie comparée des mammifères domestiques. 3^{ème} édition. Vigot. Paris.
- BAYER, C. et VAUPEL, P., (2012). Acute versus chronic hypoxia in tumors: Controversial data concerning time frames and biological consequences. *Strahlentherapie Und Onkologie: Organ Der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et Al]*. Vol. 188, n°7, pp. 616-627. [DOI 10.1007/s00066-012-0085-4].
- BEGG, K. et TAVASSOLI, M., (2020). Inside the hypoxic tumour: reprogramming of the DDR and radioresistance. *Cell Death Discovery*. Vol. 6, n°1, pp. 1-15. [DOI 10.1038/s41420-020-00311-0].
- BELLOMI, M., VIOTTI, S., PREDA, L., et al., (2010). Perfusion CT in solid body-tumours. Part II: Clinical applications and future development. *La Radiologia Medica*. Vol. 115, n°6, pp. 858-874. [DOI 10.1007/s11547-010-0545-9].
- BELLOMI, M., PETRAGLIA, G., SONZOGNI, A., et al., (2007). CT perfusion for the monitoring of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in rectal carcinoma: initial experience. *Radiology*. Vol. 244, n°2, pp. 486-493. [DOI 10.1148/radiol.2442061189].
- BELSHAW, Z., CONSTANTINO-CASAS, F., BREARLEY, M. J., et al., (2011). COX-2 expression and outcome in canine nasal carcinomas treated with hypofractionated radiotherapy. *Veterinary and Comparative Oncology*. Vol. 9, n°2, pp. 141-148. [DOI 10.1111/j.1476-5829.2010.00243.x].
- BISDAS, S., BAGHI, M., WAGENBLAST, J., et al., (2007). Differentiation of benign and malignant parotid tumors using deconvolution-based perfusion CT imaging: feasibility of the method and initial results. *European Journal of Radiology*. Vol. 64, n°2, pp. 258-265. [DOI 10.1016/j.ejrad.2007.02.032].
- BISDAS, S., RUMBOLDT, Z., WAGENBLAST, J., et al., (2009). Response and Progression-Free Survival in Oropharynx Squamous Cell Carcinoma Assessed by Pretreatment Perfusion CT: Comparison with Tumor Volume Measurements. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*. Vol. 30, n°4, pp. 793-799. [DOI 10.3174/ajnr.A1449].
- BISDAS, S., RUMBOLDT, Z., SURLAN-POPOVIC, K., et al., 2010. Perfusion CT in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: long-term predictive value of baseline perfusion CT measurements. *AJNR. American journal of neuroradiology*. Vol. 31, n°3, pp. 576-581. [DOI 10.3174/ajnr.A1852].
- BISDAS, S., BAGHI, M., SMOLARZ, A., et al., (2007). Quantitative measurements of perfusion and permeability of oropharyngeal and oral cavity cancer, recurrent disease, and associated lymph nodes using first-pass contrast-enhanced computed tomography studies. *Investigative Radiology*. Vol. 42, n°3, pp. 172-179. [DOI 10.1097/01.rli.0000252496.74242.0b].
- BISDAS, S., NGUYEN, S. A., ANAND, S. K., et al., (2009). Outcome Prediction After Surgery and Chemoradiation of Squamous Cell Carcinoma in the Oral Cavity, Oropharynx, and Hypopharynx: Use of Baseline Perfusion CT Microcirculatory Parameters vs. Tumor Volume. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. Vol. 73, n°5, pp. 1313-1318. [DOI 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1956].
- BOWLES, K., DESANDRE-ROBINSON, D., KUBICEK, L., et al., (2016). Outcome of definitive fractionated radiation followed by exenteration of the nasal cavity in dogs with sinonasal neoplasia: 16 cases. *Veterinary and Comparative Oncology*. Vol. 14, n°4, pp. 350-360. [DOI 10.1111/vco.12115].

- BRIZEL, D. M., SIBLEY, G. S., PROSNITZ, L. R. et al., (1997). Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. Vol. 38, n°2, pp. 285-289. [DOI 10.1016/s0360-3016(97)00101-6].
- BUCHHOLZ, J., HAGEN, R., LEO, C., et al., (2009). 3D conformal radiation therapy for palliative treatment of canine nasal tumors. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. Vol. 50, n°6, pp. 679-683. [DOI 10.1111/j.1740-8261.2009.01603.x].
- BUKOWSKI, J. A., WARTENBERG, D. et GOLDSCHMIDT, M., (1998). Environmental causes for sinonasal cancers in pet dogs, and their usefulness as sentinels of indoor cancer risk. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*. Vol. 54, n°7, pp. 579-591. [DOI 10.1080/009841098158719].
- CALAMANTE, F., CHRISTENSEN, S., DESMOND, P. M., et al., (2010). The Physiological Significance of the Time-to-Maximum (Tmax) Parameter in Perfusion MRI. *Stroke*. Vol. 41, n°6, pp. 1169-1174. [DOI 10.1161/STROKEAHA.110.580670].
- CARMELIET, P. et JAIN, R. K., (2000). Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*. Vol. 407, n°6801, pp. 249-257. [DOI 10.1038/35025220].
- CENIC, A., NABAVI, D. G., CRAEN, R. A., et al., (1999). Dynamic CT measurement of cerebral blood flow: a validation study. *AJNR. American journal of neuroradiology*. Vol. 20, n°1, pp. 63-73. <https://www.ajnr.org/content/20/1/63.long>
- CENIC, A., NABAVI, D. G., CRAEN, R. A., et al., (2000). A CT method to measure hemodynamics in brain tumors: validation and application of cerebral blood flow maps. *AJNR. American journal of neuroradiology*. Vol. 21, n°3, pp. 462-470. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8174983/pdf/i0195-6108-021-03-0462.pdf>
- CHAVALAUDRA, J. et BRIDIER, A., (2001). Définition des volumes en radiothérapie externe : rapports ICRU 50 et 62. *Cancer/Radiothérapie*. Vol. 5, n°5, pp. 472-478. [DOI 10.1016/S1278-3218(01)00117-2].
- CHEN, C., KANG, Q., WEI, Q., et al., (2017). Correlation between CT perfusion parameters and Fuhrman grade in pT1b renal cell carcinoma. *Abdominal Radiology (New York)*. Vol. 42, n°5, pp. 1464-1471. [DOI 10.1007/s00261-016-1009-z].
- CHEN, M. M., TERZIC, A., BECKER, A. S., et al., (2022). Artificial intelligence in oncologic imaging. *European Journal of Radiology Open*. Vol. 9, p.100441. [DOI 10.1016/j.ejro.2022.100441].
- CHEN, Y., ZHANG, J., DAI, J., et al., (2010). Angiogenesis of renal cell carcinoma: perfusion CT findings. *Abdominal Imaging*. Vol. 35, n°5, pp. 622-628. [DOI 10.1007/s00261-009-9565-0].
- CLINE, J. M., THRALL, D. E., ROSNER, G. L. et al., (1994). Distribution of the hypoxia marker CCI-103F in canine tumors. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. Vol. 28, n°4, pp. 921-933. [DOI 10.1016/0360-3016(94)90113-9].
- CODNER, E. C., LURUS, A. G., MILLER, J. B., et al., (1993). Comparison of computed tomography with radiography as a noninvasive diagnostic technique for chronic nasal disease in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 202, n°7, pp. 1106-1110. [DOI 10.2460/javma.1993.202.07.1106].
- CONNELL, Philip P. et HELLMAN, Samuel, (2009). Advances in Radiotherapy and Implications for the Next Century: A Historical Perspective. *Cancer Research*. Vol. 69, n°2, pp. 383-392. [DOI 10.1158/0008-5472.CAN-07-6871].

- COOMBER, B. L., DENTON, J., SYLVESTRE, A., et al., (1998). Blood vessel density in canine osteosarcoma. *Canadian Journal of Veterinary Research*. Vol. 62, n°3, pp. 199-204. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1189476/>
- CUENOD, C. A. et BALVAY, D., (2013). Perfusion and vascular permeability: basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI. *Diagnostic and Interventional Imaging*. Vol. 94, n°12, pp. 1187-1204. [DOI 10.1016/j.diii.2013.10.010].
- D'ASSIGNIES, G., COULEVARD, A., BAHRAMI, S. et al., (2009). Pancreatic endocrine tumors: tumor blood flow assessed with perfusion CT reflects angiogenesis and correlates with prognostic factors. *Radiology*. Vol. 250, n°2, pp. 407-416. [DOI 10.1148/radiol.2501080291].
- DE LAHUNTA Alexander, Hermanson John W., (2019). Miller and Evan's Anatomy of the Dog. 5^{ème} édition. Elsevier. ISBN : 9780323676687
- DHALIWAL, R. S., KITCHELL, B. E., LOSONSKY, J. M., et al., (2004). Subjective Evaluation of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Detecting Intracalvarial Changes in Canine Nasal Neoplasia. Vol. 2, n°3. <http://www.jarvm.com/articles/Vol2Iss3/DHALIWALJARVMVol2No3.pdf>
- DILLENSEGER Jean-Philippe, MOERSCHEL Elisabeth, ZORN Claudine, (2016). *Guide des technologies de l'imagerie médicale et de la radiothérapie*. 2^{ème} édition, Elsevier Masson, ISBN : 978-2-294-75201-8
- DREES, R., FORREST, L. J. et CHAPPELL, R., (2009). Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging for the evaluation of canine intranasal neoplasia. *Journal of Small Animal Practice*. Vol. 50, n°7, pp. 334-340. [DOI 10.1111/j.1748-5827.2009.00729.x].
- EBERHARD, A., KAHLERT, S., GOEDE, V. et al., (2000). Heterogeneity of angiogenesis and blood vessel maturation in human tumors: implications for antiangiogenic tumor therapies. *Cancer Research*. Vol. 60, n°5, pp. 1388-1393. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10728704/>
- EBOS, John M. L. et KERBEL, Robert S., (2011). Antiangiogenic therapy: impact on invasion, disease progression, and metastasis. *Nature Reviews. Clinical Oncology*. Vol. 8, n°4, pp. 210-221. [DOI 10.1038/nrclinonc.2011.21].
- EISENHAUER, E.A., THERASSE, P., BOGAERTS, J. et al., (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. Vol. 45, n°2, pp. 228-247. [DOI 10.1016/j.ejca.2008.10.026].
- EMAMI NEJAD, A., NAJAFGHOLIAN, S., ROSTAMI, A., et al., (2021). The role of hypoxia in the tumor microenvironment and development of cancer stem cell: a novel approach to developing treatment. *Cancer Cell International*. Vol. 21, n°1, pp. 62. [DOI 10.1186/s12935-020-01719-5].
- ETTINGER, Stephen J., FELDMAN, Edward C., COTE, Etienne, (2017). Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat: Eighth edition. St. Louis, Missouri: Elsevier, [2017] ISBN 978032331210
- EVANS, S. M., GOLDSCHMIDT, M., MCKEE, L. J., et al., (1989). Prognostic factors and survival after radiotherapy for intranasal neoplasms in dogs: 70 cases (1974-1985). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 194, n°10, pp. 1460-1463. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2722643/>
- EVELHOCH, J. L., (1999). Key factors in the acquisition of contrast kinetic data for oncology. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. Vol. 10, n°3, pp. 254-259. [DOI 10.1002/(sici)1522-2586(199909)10:3<254::aid-jmri5>3.0.co;2-9].

- FIDLER, I. J. et ELLIS, L. M., (1994). The implications of angiogenesis for the biology and therapy of cancer metastasis. *Cell*. Vol. 79, n°2, pp. 185-188. [DOI 10.1016/0092-8674(94)90187-2].
- FIGUEIRAS, R. G., PADHANI, A. R., GOH, V. J. et al., (2011). Novel oncologic drugs: what they do and how they affect images. *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*. Vol. 31, n°7, pp. 2059-2091. [DOI 10.1148/rg.317115108].
- FIORELLA, D., HEISERMAN, J., PRENGER, E., et al., (2004). Assessment of the Reproducibility of Postprocessing Dynamic CT Perfusion Data. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*. Vol. 25, n°1, pp. 97-107. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7974174/>
- FITENI, F., WESTEEL, V., PIVOT, X., et al., (2014). Endpoints in cancer clinical trials. *Journal of Visceral Surgery*. Vol. 151, n°1, pp. 17-22. [DOI 10.1016/j.jviscsurg.2013.10.001].
- FITZPATRICK, C. L., FARESE, J. P. MILNER, R. J. et al, (2008), Intrinsic radiosensitivity and repair of sublethal radiation-induced damage in canine osteosarcoma cell lines. *American Journal of Veterinary Research*. Vol 69, n°9, pp 1197-1202. [DOI 10.2460/ajvr.69.9.1197]
- FU, Dah-Renn et KADOSAWA, Tsuyoshi, (2022). Comparison of epidermal growth factor receptor (EGFR) and cyclooxygenase-2 (COX-2) immunohistochemical expression and outcomes in canine nasal carcinomas treated with radiation therapy. *The Journal of Veterinary Medical Science*. Vol. 84, n°9, pp. 1237-1243. [DOI 10.1292/jvms.22-0106].
- GAMBLIN, R. M., SAGARTZ, J. E. et COUTO, C. G., (1997). Overexpression of p53 tumor suppressor protein in spontaneously arising neoplasms of dogs. *American Journal of Veterinary Research*. Vol. 58, n°8, pp. 857-863. <https://avmajournals.avma.org/view/journals/ajvr/58/8/ajvr.1997.58.08.857.xml>
- GANDHI, D., HOEFFNER, E. G., CARLOS, R. C., et al., (2003). Computed tomography perfusion of squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. Initial results. *Journal of Computer Assisted Tomography*. Vol. 27, n°5, pp. 687-693. [DOI 10.1097/00004728-200309000-00005].
- GARCIA-BARROS, M., PARIS, F., CORDON-CARDO, C., et al., (2003). Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science (New York, N.Y.)*. Vol. 300, n° 5622, pp. 1155-1159. [DOI 10.1126/science.1082504].
- GARCÍA-FIGUEIRAS, R., GOH, V., PADHANI, A. R. et al., (2013). CT perfusion in oncologic imaging: a useful tool? *AJR. American journal of roentgenology*. Vol. 200, n°1, pp. 8-19. [DOI 10.2214/AJR.11.8476].
- GIEGER, T. L. et NOLAN, M. W., (2018). Linac-based stereotactic radiation therapy for canine non-lymphomatous nasal tumours: 29 cases (2013-2016). *Veterinary and Comparative Oncology*. Vol. 16, n°1, pp. E68-E75. [DOI 10.1111/vco.12334].
- GIEGER, T., RASSNICK, K., SIEGEL, S. et al., 2008. Palliation of clinical signs in 48 dogs with nasal carcinomas treated with coarse-fraction radiation therapy. *Journal of the American Animal Hospital Association*. Vol. 44, n°3, pp. 116-123. [DOI 10.5326/0440116].
- GILLIES, R. J., SCHORNACK, P. A., SECOMB, T. W. et al., (1999). Causes and Effects of Heterogeneous Perfusion in Tumors. *Neoplasia (New York, N.Y.)*. Vol. 1, n°3, pp. 197-207. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1508079/>
- GOH, V., BARTRAM, C. et HALLIGAN, S., (2009). Effect of intravenous contrast agent volume on colorectal cancer vascular parameters as measured by perfusion computed tomography. *Clinical Radiology*. Vol. 64, n°4, pp. 368-372. [DOI 10.1016/j.crad.2008.08.018].

- GOH, V., HALLIGAN, S., HUGILL, J. A., et al., (2005). Quantitative assessment of colorectal cancer perfusion using MDCT: inter- and intraobserver agreement. *AJR. American journal of roentgenology*. Vol. 185, n°1, pp. 225-231. [DOI 10.2214/ajr.185.1.01850225].
- GOH, V., HALLIGAN, S., TAYLOR, S. A., et al., (2007). Differentiation between diverticulitis and colorectal cancer: quantitative CT perfusion measurements versus morphologic criteria--initial experience. *Radiology*. Vol. 242, n°2, pp. 456-462. [DOI 10.1148/radiol.2422051670].
- GOH, V., HALLIGAN, S., DALEY, F. et al., (2008). Colorectal tumor vascularity: quantitative assessment with multidetector CT--do tumor perfusion measurements reflect angiogenesis? *Radiology*. Vol. 249, n°2, pp. 510-517. [DOI 10.1148/radiol.2492071365].
- GOH, V., LIAW, J., BARTRAM, C. I., et al., (2008). Effect of temporal interval between scan acquisitions on quantitative vascular parameters in colorectal cancer: implications for helical volumetric perfusion CT techniques. *AJR. American journal of roentgenology*. Vol. 191, n°6, pp. W288-292. [DOI 10.2214/AJR.07.3985].
- GOH, V., HALLIGAN, S., WELLSTED, D. M., et al., (2009). Can perfusion CT assessment of primary colorectal adenocarcinoma blood flow at staging predict for subsequent metastatic disease? A pilot study. *European Radiology*. Vol. 19, n°1, pp. 79-89. [DOI 10.1007/s00330-008-1128-1].
- GRAHAM, J. C. et MYERS, R. K., (1999). The prognostic significance of angiogenesis in canine mammary tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 13, n°5, pp. 416-418. [DOI 10.1892/0891-6640(1999)013<0416:tpsoai>2.3.co;2].
- GRAMER, I., KILLICK, D., SCASE, T. et al., (2017). Expression of VEGFR and PDGFR- α - β in 187 canine nasal carcinomas. *Veterinary and Comparative Oncology*. Vol. 15, n°3, pp. 1041-1050. [DOI 10.1111/vco.12245].
- GRAND, S., LEFOURNIER, V., KRAINIK, A. et al., 2007. Imagerie de perfusion : principes et applications cliniques. *Journal de Radiologie*. Vol. 88, n°3, Part 2, pp. 444-471. [DOI 10.1016/S0221-0363(07)89846-5].
- GRAY, L. H., CONGER, A. D., EBERT, M. et al., (1953). The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *The British Journal of Radiology*. Vol. 26, n°312, pp. 638-648. [DOI 10.1259/0007-1285-26-312-638].
- GUTIÉRREZ, A. N., DEVEAU, M., FORREST, L. J. et al., (2007). Radiobiological and treatment planning study of a simultaneously integrated boost for canine nasal tumors using helical tomotherapy. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. Vol. 48, n°6, pp. 594-602. [DOI 10.1111/j.1740-8261.2007.00304.x].
- HACKING, Craig (2019). Brain perfusion - time attenuation curves | Radiology Case | Radiopaedia.org. *Radiopaedia*. Consulté le 28/05/2024, <https://radiopaedia.org/cases/brain-perfusion-time-attenuation-curves-1>, [DOI 10.53347/rID-70313].
- HAHN, K. A., KNAPP, D. W., RICHARDSON, R. C. et al., (1992). Clinical response of nasal adenocarcinoma to cisplatin chemotherapy in 11 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 200, n°3, pp. 355-357. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1548172/>
- HANSEN, A. E., KRISTENSEN, A., LAW, I. et al., (2012). Multimodality functional imaging of spontaneous canine tumors using ^{64}Cu -ATSM and ^{18}F FDG PET/CT and dynamic contrast enhanced perfusion CT. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. Vol. 102, n°3, pp. 424-428. [DOI 10.1016/j.radonc.2011.10.021].

- HARRIS, Adrian L., (2002). Hypoxia--a key regulatory factor in tumour growth. *Nature Reviews. Cancer*. Vol. 2, n°1, pp. 38-47. [DOI 10.1038/nrc704].
- HARRIS, B. J., LOURENCO, B. N., DOBSON, J. M., et al., (2014). Diagnostic accuracy of three biopsy techniques in 117 dogs with intra-nasal neoplasia. *Journal of Small Animal Practice*. Vol. 55, n°4, pp. 219-224. [DOI 10.1111/jsap.12187].
- HAYANO, K, SHUTO, K., KODA, N. et al., (2009). Quantitative measurement of blood flow using perfusion CT for assessing clinicopathologic features and prognosis in patients with rectal cancer. *Diseases of the Colon and Rectum*. Vol. 52, n°9, pp. 1624-1629. [DOI 10.1007/DCR.0b013e3181afbd79].
- HENRY, C. J., BREWER, W. G., TYLER, J. W. et al., (1998). Survival in Dogs with Nasal Adenocarcinoma: 64 Cases (1981-1995). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 12, n°6, pp. 436-439. [DOI 10.1111/j.1939-1676.1998.tb02147.x].
- HERMANS, R., LAMBIN, P., VAN DEN BOGAERT, W., et al., (1997). Non-invasive tumour perfusion measurement by dynamic CT: preliminary results. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. Vol. 44, n°2, pp. 159-162. [DOI 10.1016/s0167-8140(97)01913-0].
- HERMANS, R., LAMBIN, P., VAN DEN BOGAERT, W., et al., 1999. Tumoural perfusion as measured by dynamic computed tomography in head and neck carcinoma. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. Vol. 53, n° 2, pp. 105-111. [DOI 10.1016/s0167-8140(99)00132-2].
- HERMANS, R., MEIJERINK, M., VAN DEN BOGAERT, W., et al., (2003). Tumor perfusion rate determined noninvasively by dynamic computed tomography predicts outcome in head-and-neck cancer after radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. Vol. 57, n°5, pp. 1351-1356. [DOI 10.1016/s0360-3016(03)00764-8].
- HOLMBERG, D. L., FRIES, C., COCKSHUTT, J., et al., (1989). Ventral rhinotomy in the dog and cat. *Veterinary surgery: VS*. Vol. 18, n°6, pp. 446-449. [DOI 10.1111/j.1532-950x.1990.tb01123.x].
- HUNLEY, D. W., MAULDIN, G. N., SHIOMITSU, K., et al., (2010). Clinical outcome in dogs with nasal tumors treated with intensity-modulated radiation therapy. *The Canadian Veterinary Journal*. Vol. 51, n°3, p. 293. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2822374/>
- IMPELLIZERI, Joseph A. et ESPLIN, D. Glen, (2008). Expression of cyclooxygenase-2 in canine nasal carcinomas. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. Vol. 176, n°3, pp. 408-410. [DOI 10.1016/j.tvjl.2007.03.022].
- INGKASRI, Thitsana, THEERAPHUN, Wuttiwong et AUMARM, Waraporn, (2017). Treatment outcomes of canine nasal tumor irradiation. *The Thai Journal of Veterinary Medicine*. Vol. 47, n°1, pp. 53-60. [DOI 10.56808/2985-1130.2811].
- ISERI, T., HORIKIRIZONO, H., ABE, M., et al., (2022). Outcomes of megavoltage radiotherapy for canine intranasal tumors and its relationship to clinical stages. *Open Veterinary Journal*. Vol. 12, n°3, p. 383. [DOI 10.5455/OVJ.2022.v12.i3.12].
- JAIN, R. K., (1988). Determinants of tumor blood flow: a review. *Cancer Research*. Vol. 48, n°10, pp. 2641-2658. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3282647/>
- JAIN, Rakesh K, (1997). Vascular and interstitial physiology of tumours: role in cancer detection and treatment. In : BICKNELL, Roy, LEWIS, Claire E et FERRARA, Napoleone (éd.), *Tumour Angiogenesis*, pp. 45-60. Oxford University Press. ISBN 978-0-19-854937-6. [DOI 10.1093/oso/9780198549376.003.0005].

- JANSSEN, M. H. M., AERTS, H. J. W. L., KIERKELS, R. G. J., et al., (2010). Tumor perfusion increases during hypofractionated short-course radiotherapy in rectal cancer: sequential perfusion-CT findings. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. Vol. 94, n°2, pp. 156-160. [DOI 10.1016/j.radonc.2009.12.013].
- KAMBADAKONE, Avinash R. et SAHANI, Dushyant V., (2009). Body Perfusion CT: Technique, Clinical Applications, and Advances. *Radiologic Clinics of North America*. Vol. 47, n°1, pp. 161-178. [DOI 10.1016/j.rcl.2008.11.003].
- KANDA, T., YOSHIKAWA, T., OHNO, Y., et al., (2012). CT hepatic perfusion measurement: comparison of three analytic methods. *European Journal of Radiology*. Vol. 81, n°9, pp. 2075-2079. [DOI 10.1016/j.ejrad.2011.07.003].
- KASER-HOTZ, B., SUMOVA, A., LOMAX, A., et al., (2002). A comparison of normal tissue complication probability of brain for proton and photon therapy of canine nasal tumors. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. Vol. 43, n°5, pp. 480-486. [DOI 10.1111/j.1740-8261.2002.tb01037.x].
- KIDD, A., ANDERSON, O., COWELL, G., et al., 2022. Fully automated volumetric measurement of malignant pleural mesothelioma by deep learning AI: validation and comparison with modified RECIST response criteria. *Thorax*. Vol. 77, pp. 1251-1259. [DOI 10.1136/thoraxjnl-2021-217808].
- KIESSLING, F., BOESE, J., CORVINUS, C., et al., (2004). Perfusion CT in patients with advanced bronchial carcinomas: a novel chance for characterization and treatment monitoring? *European Radiology*. Vol. 14, n°7, pp. 1226-1233. [DOI 10.1007/s00330-004-2288-2].
- KING, A. D., ZEE, B., YUEN, E. H. Y., et al., (2007). Nasopharyngeal Cancers: Which Method Should be Used to Measure these Irregularly Shaped Tumors on Cross-Sectional Imaging? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. Vol. 69, n°1, pp. 148-154. [DOI 10.1016/j.ijrobp.2007.02.032].
- KITAGAWA, M., OKADA, M., YAMAMURA, H., et al., (2006). Diagnosis of olfactory neuroblastoma in a dog by magnetic resonance imaging. *The Veterinary Record*. Vol. 159, n°9, pp. 288-289. [DOI 10.1136/vr.159.9.288].
- KLEITER, M., MALARKEY, D. E., RUSLANDER, D. E., et al., (2004). Expression of cyclooxygenase-2 in canine epithelial nasal tumors. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. Vol. 45, n°3, pp. 255-260. [DOI 10.1111/j.1740-8261.2004.04046.x].
- KONDO, Y., MATSUNAGA, S., MOCHIZUKI, M., et al., (2008). Prognosis of canine patients with nasal tumors according to modified clinical stages based on computed tomography: a retrospective study. *The Journal of Veterinary Medical Science*. Vol. 70, n°3, pp. 207-212. [DOI 10.1292/jvms.70.207].
- KOYASU, S., TSUJI, Y., HARADA, H., et al., (2016). Evaluation of Tumor-associated Stroma and Its Relationship with Tumor Hypoxia Using Dynamic Contrast-enhanced CT and (18)F Misonidazole PET in Murine Tumor Models. *Radiology*. Vol. 278, n°3, pp. 734-741. [DOI 10.1148/radiol.2015150416].
- LA FONTAINE, M. D., McDANIEL, L. S., KUBICEK, L. N. et al., (2017). Patient characteristics influencing the variability of distributed parameter-based models in DCE-CT kinetic analysis. *Veterinary and Comparative Oncology*. Vol. 15, n°1, pp. 105-117. [DOI 10.1111/vco.12143].

- LADUE, T. A., DODGE, R., PAGE R. L., et al., (1999). Factors Influencing Survival After Radiotherapy of Nasal Tumors in 130 Dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. Vol. 40, n°3, pp. 312-317. [DOI 10.1111/j.1740-8261.1999.tb00367.x].
- LAING, E. J. et BINNINGTON, A. G., (1988). Surgical therapy of canine nasal tumors: A retrospective study (1982-1986). *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*. Vol. 29, n°10, pp. 809-813. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17423139/>
- LANA, S. E., DERNELL, W. S., LARUE, S. M., et al., (1997). Slow Release Cisplatin Combined with Radiation for the Treatment of Canine Nasal Tumors. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. Vol. 38, n°6, pp. 474-478. [DOI 10.1111/j.1740-8261.1997.tb00875.x].
- LANA, S. E., DERNELL, W. S., LAFFERTY, M. H., et al., (2004). Use of radiation and a slow-release cisplatin formulation for treatment of canine nasal tumors. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. Vol. 45, n°6, pp. 577-581. [DOI 10.1111/j.1740-8261.2004.04100.x].
- LANGOVA, V., MUTSAERS, A., PHILLIPS, B. et al., (2004). Treatment of eight dogs with nasal tumours with alternating doses of doxorubicin and carboplatin in conjunction with oral piroxicam. *Australian Veterinary Journal*. Vol. 82, n°11, pp. 676-680. [DOI 10.1111/j.1751-0813.2004.tb12151.x].
- LAWRENCE, J. A., FORREST, L. J., TUREK, M. M., et al., (2010). Proof of principle of ocular sparing in dogs with sinonasal tumors treated with intensity-modulated radiation therapy. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. Vol. 51, n°5, pp. 561-570. [DOI 10.1111/j.1740-8261.2010.01695.x].
- LEE, T.-Y., PURDIE, T. G. et STEWART, E., (2003). CT imaging of angiogenesis. *The quarterly journal of nuclear medicine: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR)*. Vol. 47, n°3, pp. 171-187. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12897709/>
- LEFEBVRE, J., KUEHN, N. F. et WORTINGER, A., (2005). Computed tomography as an aid in the diagnosis of chronic nasal disease in dogs. *The Journal of Small Animal Practice*. Vol. 46, n°6, pp. 280-285. [DOI 10.1111/j.1748-5827.2005.tb00321.x].
- LE GRANGE, F., CASSONI, A. M. et SEDDON, B. M., (2014). Tumour volume changes following pre-operative radiotherapy in borderline resectable limb and trunk soft tissue sarcoma. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. Vol. 40, n°4, pp. 394-401. [DOI 10.1016/j.ejso.2014.01.011].
- LEROITH, T., BINDER, E. M., GRAHAM, A. H. et al., (2009). Respiratory epithelial adenomatoid hamartoma in a dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation: Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc.* Vol. 21, n°6, pp. 918-920. [DOI 10.1177/104063870902100630].
- LOBETTI, R. G., (2009). A retrospective study of chronic nasal disease in 75 dogs. *Journal of the South African Veterinary Association*. Vol. 80, n°4, pp. 224-228. [DOI 10.4102/jsava.v80i4.212].
- LUX, C. N., CULP, W. T. N., JOHNSON, L. R., et al., (2017). Prospective Comparison of Tumor Staging Using Computed Tomography Versus Magnetic Resonance Imaging Findings in Dogs with Nasal Neoplasia: A Pilot Study. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. Vol. 58, n°3, pp.315-325.[DOI 10.1111/vru.12486]

- MAAROUF, R. et SAKR, H., (2015). A potential role of CT perfusion parameters in grading of brain gliomas. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. Vol. 46, n°4, pp. 1119-1128. [DOI 10.1016/j.ejnm.2015.07.002].
- MACEWEN, E. G., WITHROW, S. J. et PATNAIK, A. K., (1977). Nasal tumors in the dog: retrospective evaluation of diagnosis, prognosis, and treatment. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 170, n°1, pp. 45-48. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/556613/>
- MADDEN, SN: *Diseases of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses*. In: Morgan RV (ed): *Handbook of Small Animal Practice, 5 ed. Elsevier Saunders 2008 pp. 141-43*, ISBN : 9781416039495, 141603949X
- MADEWELL, B. R., PRIESTER, W. A., GILLETTE, E. L., et al., (1976). Neoplasms of the nasal passages and paranasal sinuses in domesticated animals as reported by 13 veterinary colleges. *American Journal of Veterinary Research*. Vol. 37, n°7, pp. 851-856. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/937809/>
- MAIOLINO, P., PAPPARELLA, S., RESTUCCI, B., et al., (2001). Angiogenesis in squamous cell carcinomas of canine skin: an immunohistochemical and quantitative analysis. *Journal of Comparative Pathology*. Vol. 125, n°2-3, pp. 117-121. [DOI 10.1053/jcpa.2001.0485].
- MARUO, T., SHIDA, T., FUKUYAMA, Y., et al., (2011). Retrospective study of canine nasal tumor treated with hypofractionated radiotherapy. *The Journal of Veterinary Medical Science*. Vol. 73, n°2, pp. 193-197. [DOI 10.1292/jvms.10-0194].
- MAYER-STANKEOVÁ, S., FIDEL, J., WERGIN, M. C., et al., (2009). Proton Spot Scanning Radiotherapy of Spontaneous Canine Tumors. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. Vol. 50, n°3, pp. 314-318. [DOI 10.1111/j.1740-8261.2009.01542.x].
- MCENTEE, M. C., PAGE, R. L., HEIDNER, G. L. et al., (1991). A Retrospective Study of 27 Dogs with Intranasal Neoplasms Treated with Cobalt Radiation. *Veterinary Radiology*. Vol. 32, n°3, pp. 135-139. [DOI 10.1111/j.1740-8261.1991.tb00096.x].
- MELLANBY, R. J., STEVENSON, R. K., HERRTAGE, M. E., et al., (2002). Long-term outcome of 56 dogs with nasal tumours treated with four doses of radiation at intervals of seven days. *Veterinary Record*. Vol. 151, n°9, pp. 253-257. [DOI 10.1136/vr.151.9.253].
- MICHEAU Antoine et HOA Denis, (juin 2024), Atlas d'anatomie de la cavité nasale et des sinus paranasaux du chien, IMAIOS [en ligne], [consulté le 2 juillet 2024], disponible à l'adresse : <https://www.imaios.com/fr/vet-anatomy/chien/chien-cavite-nasale>
- MILES, K. A., (1999). Tumour angiogenesis and its relation to contrast enhancement on computed tomography: a review. *European Journal of Radiology*. Vol. 30, n°3, pp. 198-205. [DOI 10.1016/s0720-048x(99)00012-1].
- MILES, K. A., CHARNSANGAVEJ, C., LEE, F. T., et al., (2000). Application of CT in the investigation of angiogenesis in oncology. *Academic Radiology*. Vol. 7, n°10, pp. 840-850. [DOI 10.1016/s1076-6332(00)80632-7].
- MILES, K. A., (2003). Perfusion CT for the assessment of tumour vascularity: which protocol? *The British Journal of Radiology*. Vol. 76, n°1, pp. 36-42. [DOI 10.1259/bjr/18486642].
- MILES, K. A., LEE, T.-Y., GOH, V., et al., (2012). Current status and guidelines for the assessment of tumour vascular support with dynamic contrast-enhanced computed tomography. *European Radiology*. Vol. 22, n°7, pp. 1430-1441. [DOI 10.1007/s00330-012-2379-4].

- MILES, K. A. et GRIFFITHS, M. R., (2003). Perfusion CT: a worthwhile enhancement? *The British Journal of Radiology*. Vol. 76, n°904, pp. 220-231. [DOI 10.1259/bjr/13564625].
- MILES, K.A et WILLIAMS, R.E, (2008). Warburg revisited: imaging tumour blood flow and metabolism. *Cancer Imaging*. Vol. 8, n°1, pp. 81-86. [DOI 10.1102/1470-7330.2008.0011].
- MILES, M. S., DHALIWAL, R., MOORE, M. P., et al., (2008). Association of magnetic resonance imaging findings and histologic diagnosis in dogs with nasal disease: 78 cases (2001-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 232, n°12, pp. 1844-1849. [DOI 10.2460/javma.232.12.1844].
- MORGAN, M. J., LURIE, D. M. et VILLAMIL, A. J., (2018). Evaluation of tumor volume reduction of nasal carcinomas versus sarcomas in dogs treated with definitive fractionated megavoltage radiation: 15 cases (2010–2016). *BMC Research Notes*. Vol. 11, p. 70. [DOI 10.1186/s13104-018-3190-3].
- MORRIS, J. S., DUNN, K. J., DOBSON, J. M., et al., (1994). Effects of radiotherapy alone and surgery and radiotherapy on survival of dogs with nasal tumours. *Journal of Small Animal Practice*. Vol. 35, n°11, pp. 567-573. [DOI 10.1111/j.1748-5827.1994.tb03821.x].
- MORRIS, J. S., DUNN, K. J., DOBSON, J. M., et al., (1996). Radiological assessment of severity of canine nasal tumours and relationship with survival. *The Journal of Small Animal Practice*. Vol. 37, n°1, pp. 1-6. [DOI 10.1111/j.1748-5827.1996.tb01924.x].
- MORTIER, J. R. et BLACKWOOD, L., (2020). Treatment of nasal tumours in dogs: a review. *The Journal of Small Animal Practice*. Vol. 61, n°7, pp. 404-415. [DOI 10.1111/jsap.13173].
- MORTIER, J. R., MADDOX, T. W., BLACKWOOD, L., et al., (2023). Dynamic contrast-enhanced computed tomography in dogs with nasal tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 37, n°3, pp. 1146-1154. [DOI 10.1111/jvim.16722].
- NADEAU, M.-E., KITCHELL, B. E., ROOKS, R. L., et al., (2004). Cobalt Radiation with or without Low-Dose Cisplatin for Treatment of Canine Naso-Sinus Carcinomas. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. Vol. 45, n°4, pp. 362-367. [DOI 10.1111/j.1740-8261.2004.04068.x].
- NELL, E., OBER, C., RENDAHL, A. et al., (2020). Volumetric tumor response assessment is inefficient without overt clinical benefit compared to conventional, manual veterinary response assessment in canine nasal tumors. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. Vol. 61, n°5, pp. 592-603. [DOI 10.1111/vru.12895].
- NG, C. S., WEI, W., GHOSH, P., et al., (2018). Observer Variability in CT Perfusion Parameters in Primary and Metastatic Tumors in the Lung. *Technology in Cancer Research & Treatment*. Vol. 17, pp. 1-9. [DOI 10.1177/1533034618769767].
- NG, Q.-S., GOH, V., MILNER, J., et al., (2007). Acute tumor vascular effects following fractionated radiotherapy in human lung cancer: In vivo whole tumor assessment using volumetric perfusion computed tomography. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. Vol. 67, n°2, pp. 417-424. [DOI 10.1016/j.ijrobp.2006.10.005].
- NITZL, D., OHLERTH, S., MUELLER-SCHWANDT, F., et al., 2009. Dynamic computed tomography to measure tissue perfusion in spontaneous canine tumors. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. Vol. 50, n°4, pp. 347-352. [DOI 10.1111/j.1740-8261.2009.01548.x].
- NORDSMARK, M. et OVERGAARD, J., (2004). Tumor hypoxia is independent of hemoglobin and prognostic for loco-regional tumor control after primary radiotherapy in advanced head and

- neck cancer. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*. Vol. 43, n°4, pp. 396-403. DOI [10.1080/02841860410026189].
- NORTHRUP, N. C., ETUE, S. M., RUSLANDER, D. M., et al., (2001). Retrospective Study of Orthovoltage Radiation Therapy for Nasal Tumors in 42 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 15, n°3, pp. 183-189. [DOI 10.1111/j.1939-1676.2001.tb02309.x].
 - OVERGAARD, Jens, (2007). Hypoxic radiosensitization: adored and ignored. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. Vol. 25, n°26, pp. 4066-4074. [DOI 10.1200/JCO.2007.12.7878].
 - PACIELLO, O., BORZACCHIELLO, G., VARRICCHIO, E., et al., (2007). Expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma) in canine nasal carcinomas. *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine*. Vol. 54, n°8, pp. 406-410. [DOI 10.1111/j.1439-0442.2007.00961.x].
 - PALMER, M. K., (1982). WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. *British Journal of Cancer*. Vol. 45, n°3, pp. 484-485. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2010938/>
 - PARK, R. D., BECK, E. R. et LECOUTEUR, R. A., (1992). Comparison of computed tomography and radiography for detecting changes induced by malignant nasal neoplasia in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 201, n°11, pp. 1720-1724. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1293113/>
 - PATNAIK, A., (1989). Canine sinonasal neoplasms: clinicopathological study of 285 cases. *Journal of The American Animal Hospital Association*. <https://www.semanticscholar.org/paper/Canine-sinonasal-neoplasms%3A-clinicopathological-of-Patnaik/f4306f7fb0b89a46aea2c81536d2ee8075aec5f4>.
 - PATNAIK, A. K., LIEBERMAN, P. H., ERLANDSON, R. A., et al., (1984). Canine sinonasal skeletal neoplasms: chondrosarcomas and osteosarcomas. *Veterinary Pathology*. Vol. 21, n°5, pp. 475-482. [DOI 10.1177/030098588402100504].
 - PETITE, A. F. B. et DENNIS, R., (2006). Comparison of radiography and magnetic resonance imaging for evaluating the extent of nasal neoplasia in dogs. *The Journal of Small Animal Practice*. Vol. 47, n°9, pp. 529-536. [DOI 10.1111/j.1748-5827.2006.00109.x].
 - PETRALIA, G., BONELLO, L., VIOTTI, S. et al., (2010). CT perfusion in oncology: how to do it. *Cancer Imaging: The Official Publication of the International Cancer Imaging Society*. Vol. 10, n°1, pp. 8-19. [DOI 10.1102/1470-7330.2010.0001].
 - PETRALIA, G., PREDA, L., VIOTTI, S., et al., (2010). CT perfusion in solid-body tumours. Part I: Technical issues. *La Radiologia Medica*. Vol. 115, n°6, pp. 843-857. [DOI 10.1007/s11547-010-0519-y].
 - PREDA, L., CALLONI, S. F., MOSCATELLI, M. E. M., et al., (2014). Role of CT perfusion in monitoring and prediction of response to therapy of head and neck squamous cell carcinoma. *BioMed Research International*. Vol. 2014, p. 9. [DOI 10.1155/2014/917150].
 - PREZIOSI, R., SARLI, G. et PALTRINIERI, M., (2004). Prognostic value of intratumoral vessel density in cutaneous mast cell tumors of the dog. *Journal of Comparative Pathology*. Vol. 130, n°2-3, pp. 143-151. [DOI 10.1016/j.jcpa.2003.10.003].
 - QI, Q., YEUNG, T. P. C., LEE, T-Y., et al., (2016). Evaluation of CT Perfusion Biomarkers of Tumor Hypoxia. *PLoS ONE*. Vol. 11, n°4. [DOI 10.1371/journal.pone.0153569].

- RASSNICK, K. M., GOLDKAMP, C. E., ERB, H. N., et al., (2006). Evaluation of factors associated with survival in dogs with untreated nasal carcinomas: 139 cases (1993-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 229, n°3, pp. 401-406. [DOI 10.2460/javma.229.3.401].
- RAZEK, A. A. K. A., TAWFIK, A. M., ELSOROBY, L. G. A., et al., (2014). Perfusion CT of head and neck cancer. *European Journal of Radiology*. Vol. 83, n°3, pp. 537-544. [DOI 10.1016/j.ejrad.2013.12.008].
- REIF, J. S., BRUNS, C. et LOWER, K. S., (1998). Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses and exposure to environmental tobacco smoke in pet dogs. *American Journal of Epidemiology*. Vol. 147, n°5, pp. 488-492. [DOI 10.1093/oxfordjournals.aje.a009475].
- ROCKWELL, S., DOBRUCKI, I. T., KIM, E. Y., et al., (2009). Hypoxia and radiation therapy: past history, ongoing research, and future promise. *Current Molecular Medicine*. Vol. 9, n°4, pp. 442-458. [DOI 10.2174/156652409788167087].
- RØDAL, J., RUSTEN, E., SØVIK, Å., et al., (2013). Functional imaging to monitor vascular and metabolic response in canine head and neck tumors during fractionated radiotherapy. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*. Vol. 52, n°7, pp. 1293-1299. [DOI 10.3109/0284186X.2013.812800].
- RUMBOLDT, Zoran, AL-OKAILI, Riyadh et DEVEIKIS, John P., (2005). Perfusion CT for head and neck tumors: pilot study. *AJNR. American journal of neuroradiology*. Vol. 26, n°5, pp. 1178-1185. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15891181/>
- SATHEESH KUMAR E, D. RAMESH, et N. KAILASANATHAN, (2017). The Role of CT Perfusion Parameters in Grading of Brain Gliomas in Correlation with Histopathology. [en ligne]. 2017. Disponible à l'adresse : <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=The+Role+of+CT+Perfusion+Parameters+in+Grading+of+Brain+Gliomas+in+Correlation+with+Histopathology> [consulté le 11 avril 2024].
- SAUNDERS, J. H., VAN BREE, H., GIELEN, I., et al., (2003). Diagnostic value of computed tomography in dogs with chronic nasal disease. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. Vol. 44, n°4, pp. 409-413. [DOI 10.1111/j.1740-8261.2003.tb00477.x].
- SHIOMITSU, K., JOHNSON, C. L., MALARKEY, D. E., et al., (2009). Expression of epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor in malignant canine epithelial nasal tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*. Vol. 7, n°2, pp. 106-114. [DOI 10.1111/j.1476-5829.2009.00178.x].
- SMITH, M. O., TURREL, J. M., BAILEY, C. S., et al., (1989). Neurologic abnormalities as the predominant signs of neoplasia of the nasal cavity in dogs and cats: seven cases (1973-1986). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 195, n°2, pp. 242-245.
- SONES, E., SMITH, A., SCHLEIS, S., et al., (2013). Survival times for canine intranasal sarcomas treated with radiation therapy: 86 cases (1996-2011). *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. Vol. 54, n°2, pp. 194-201. [DOI 10.1111/vru.12006].
- SØRENSEN, Brita Singers et HORSMAN, Michael R., (2020). Tumor Hypoxia: Impact on Radiation Therapy and Molecular Pathways. *Frontiers in Oncology*. Vol. 10, p. 562. [DOI 10.3389/fonc.2020.00562].

- SPIRA, D., NEUMEISTER, H., SPIRA, S. M., et al., (2013). Assessment of tumor vascularity in lung cancer using volume perfusion CT (VPCT) with histopathologic comparison: a further step toward an individualized tumor characterization. *Journal of Computer Assisted Tomography*. Vol. 37, n°1, pp. 15-21. [DOI 10.1097/RCT.0b013e318277c84f].
- STRASSER, Jennifer L. et HAWKINS, Eleanor C., (2005). Clinical features of epistaxis in dogs: a retrospective study of 35 cases (1999-2002). *Journal of the American Animal Hospital Association*. Vol. 41, n°3, pp. 179-184. [DOI 10.5326/0410179].
- STÜNZI, H. et HAUSER, B., (1976). Tumours of the nasal cavity. *Bulletin of the World Health Organization*. Vol. 53, n°2-3, pp. 257-263. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1086156/>
- SUN, Z-Q., CHENG, X-F., GE, Y-X., et al., (2015). Role of CT perfusion imaging in patients with variously differentiated gastric adenocarcinoma. *Journal of X-Ray Science and Technology*. Vol. 23, n°6, pp. 737-744. [DOI 10.3233/XST-150524].
- SURLAN-POPOVIC, K., BISDAS, S., RUMBOLDT, Z. et al., (2010). Changes in perfusion CT of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck treated during the course of concomitant chemoradiotherapy. *AJNR. American journal of neuroradiology*. Vol. 31, n°3, pp. 570-575. [DOI 10.3174/ajnr.A1859].
- SWENSEN, S. J., BROWN, L. R., COLBY, T. V., et al., (1996). Lung nodule enhancement at CT: prospective findings. *Radiology*. Vol. 201, n°2, pp. 447-455. [DOI 10.1148/radiology.201.2.8888239].
- TAN-COLEMAN, B., LYONS, J., LEWIS, C., et al., (2013). Prospective evaluation of a 5 × 4 gy prescription for palliation of canine nasal tumors. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. Vol. 54, n°1, pp. 89-92. [DOI 10.1111/j.1740-8261.2012.01984.x].
- TASKER, S., KNOTTENBELT, C. M., MUNRO, E. A., et al., (1999). Aetiology and diagnosis of persistent nasal disease in the dog: a retrospective study of 42 cases. *The Journal of Small Animal Practice*. Vol. 40, n°10, pp. 473-478. [DOI 10.1111/j.1748-5827.1999.tb02998.x].
- THAPA, Gobardhan, (2019). Time to peak (TTP) | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. *Radiopaedia*. [en ligne], [consulté le 28/05/2024] DOI 10.53347/rID-69302.
- THÉON, A. P., MADEWELL, B. R., HARB, M. F., et al., (1993). Megavoltage irradiation of neoplasms of the nasal and paranasal cavities in 77 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 202, n°9, pp. 1469-1475. [DOI 10.2460/javma.1993.202.09.1469].
- THRALL, D. E. (2018). *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. 7ème édition. ELSEVIER. ISBN : 978-0-323-48247-9.
- THRALL, D. E., ROBERTSON, I. D., MCLEOD, D. A., et al., (1989). A Comparison of Radiographic and Computed Tomographic Findings in 31 Dogs with Malignant Nasal Cavity Tumors. *Veterinary Radiology*. Vol. 30, n°2, pp. 59-66. [DOI 10.1111/j.1740-8261.1989.tb01787.x].
- THRALL, D. E., MCENTEE, M; C., NOVOTNEY, C., et al., (1993). A Boost Technique for Irradiation of Malignant Canine Nasal Tumors. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. Vol. 34, n°4, pp. 295-300. [DOI 10.1111/j.1740-8261.1993.tb01579.x].
- THRALL DONALD E. et ROBERTSON IAN D., (2016). *Atlas of Normal Radiographic Anatomy and Anatomic Variants in the Dog and Cat*. Second Edition. ELSEVIER. ISBN : 978-0-323-31225-7, page 22 et 30

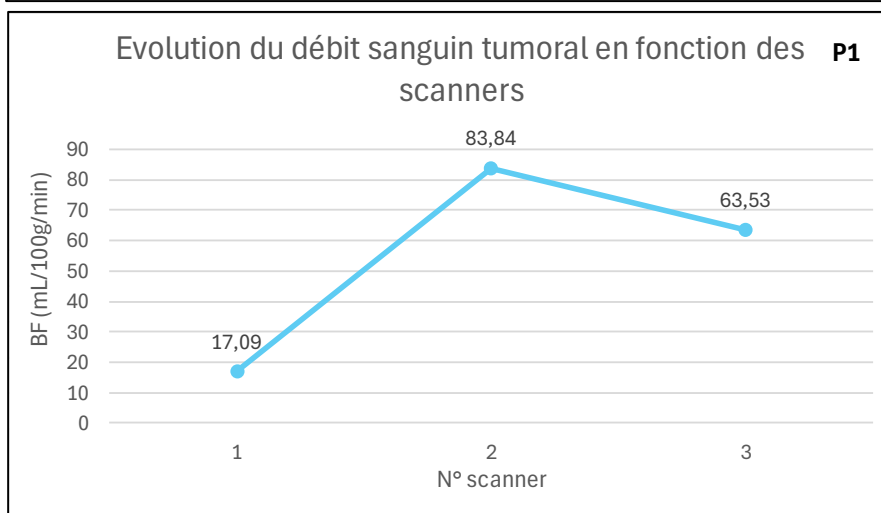
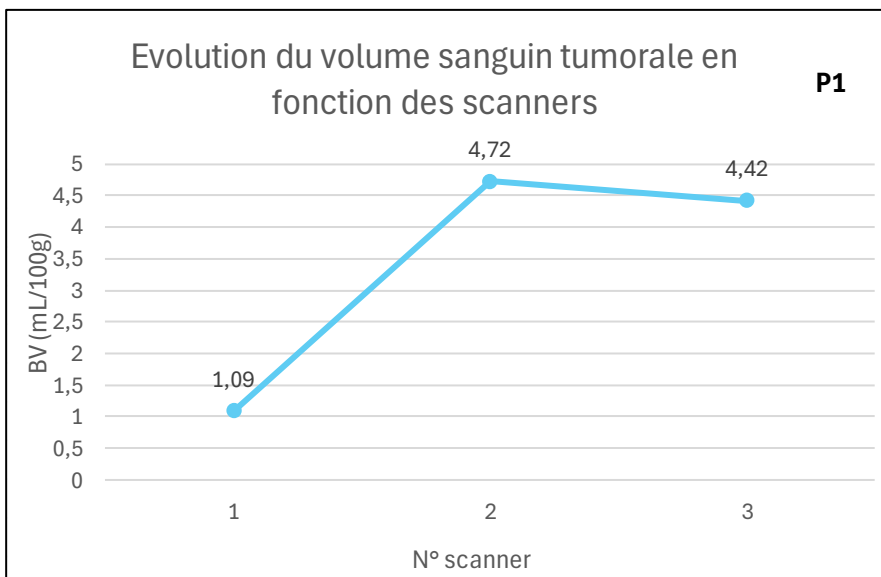
- TOMLINSON, J., BARSKY, S. H., NELSON, S., et al., (1999). Different Patterns of Angiogenesis in Sarcomas and Carcinomas¹. *Clinical Cancer Research*. Vol. 5, n°11, pp. 3516-3522. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10589766/>
- TRINIDAD LÓPEZ, C., SOUTO BAYARRI, M., OCA PERNAS, R., et al., (2018). Characteristics of computed tomography perfusion parameters in non-small-cell-lung-cancer and its relationship to histology, size, stage and treatment response. *Clinical Imaging*. Vol. 50, pp. 5-12. [DOI 10.1016/j.clinimag.2017.12.001].
- TROELTZSCH, D., NIEHUES, S. M., FLUEGGE, T., et al., (2020). The diagnostic performance of perfusion CT in the detection of local tumor recurrence in head and neck cancer. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. Vol. 76, n°2, pp. 171-177. [DOI 10.3233/CH-209209].
- TRUONG, M.T., SAITO, N., OZONOFF, A., et al., (2011). Prediction of Locoregional Control in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma with Serial CT Perfusion during Radiotherapy. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*. Vol. 32, n°7, pp. 1195-1201. [DOI 10.3174/ajnr.A2501].
- TUNTIYATORN, L., FUSUWANKAYA, E., SAWANGSILPA, T. et al., (2014). CT perfusion in predicting treatment response of nasopharyngeal carcinoma. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet*. Vol. 97, n°3, pp. 333-341. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25123014/>
- VAN CAMP, S., FISHER, P. et THRALL, D. E., (2000). Dynamic CT measurement of contrast medium washin kinetics in canine nasal tumors. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. Vol. 41, n°5, pp. 403-408. [DOI 10.1111/j.1740-8261.2000.tb01861.x].
- VAUPEL, P., KALLINOWSKI, F. et OKUNIEFF, P., (1989). Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review. *Cancer Research*. Vol. 49, n°23, pp. 6449-6465. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2684393/>
- VAUPEL, Peter, (2008). Hypoxia and aggressive tumor phenotype: implications for therapy and prognosis. *The Oncologist*. Vol. 13 Suppl 3, pp. 21-26. [DOI 10.1634/theoncologist.13-S3-21].
- VAUPEL, Peter et HARRISON, Louis, (2004). Tumor hypoxia: causative factors, compensatory mechanisms, and cellular response. *The Oncologist*. Vol. 9 Suppl 5, pp. 4-9. [DOI 10.1634/theoncologist.9-90005-4].
- VERMEULEN, P. B., ROLAND, L., MERTENS, V., et al., (1996). Correlation of intratumoral microvessel density and p53 protein overexpression in human colorectal adenocarcinoma. *Microvascular Research*. Vol. 51, n°2, pp. 164-174. [DOI 10.1006/mvre.1996.0018].
- WANG, J. H., MIN, P. Q., WANG, P. J., et al., (2006). Dynamic CT Evaluation of Tumor Vascularity in Renal Cell Carcinoma. *AJR. American journal of roentgenology*. Vol. 186, n°5, pp. 1423-1430. [DOI 10.2214/AJR.04.1408].
- WEIDNER, N., (1998). Tumoural vascularity as a prognostic factor in cancer patients: the evidence continues to grow. *The Journal of Pathology*. Vol. 184, n°2, pp. 119-122. [DOI 10.1002/(SICI)1096-9896(199802)184:2<119::AID-PATH17>3.0.CO;2-D].
- WITHROW, Stephen J., VAIL, David M. AND PAGE, Rodney L. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology - Fifth Edition • (2013)*. Fifth edition. ELSEVIER. ISBN: 978-1-4377-2362-5
- WOODRUFF, Matthew J., HEADING, Kathryn L. et BENNETT, Peter, (2019). Canine intranasal tumours treated with alternating carboplatin and doxorubicin in conjunction with oral piroxicam: 29 cases. *Veterinary and Comparative Oncology*. Vol. 17, n°1, pp. 42-48. [DOI 10.1111/vco.12443].

- YOON, J. H., FEENEY, D. A., JESSEN, C. R., et al., (2008). External-beam Co-60 radiotherapy for canine nasal tumors: a comparison of survival by treatment protocol. *Research in Veterinary Science*. Vol. 84, n°1, pp. 140-149. [DOI 10.1016/j.rvsc.2007.03.004].
- ZHANG, M. et KONO, M., (1997). Solitary pulmonary nodules: evaluation of blood flow patterns with dynamic CT. *Radiology*. Vol. 205, n°2, pp. 471-478. [DOI 10.1148/radiology.205.2.9356631].
- ZIMA, A., CARLOS, R., GANDHI, D., et al., (2007). Can pretreatment CT perfusion predict response of advanced squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract treated with induction chemotherapy? *AJNR. American journal of neuroradiology*. Vol. 28, n°2, pp. 328-334. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17297007/>
- ZWINGENBERGER, A. L., POLLARD, R. E., TAYLOR, S. L., et al., (2016). Perfusion and Volume Response of Canine Brain Tumors to Stereotactic Radiosurgery and Radiotherapy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 30, n°3, pp. 827-835. [DOI 10.1111/jvim.13945].

ANNEXES

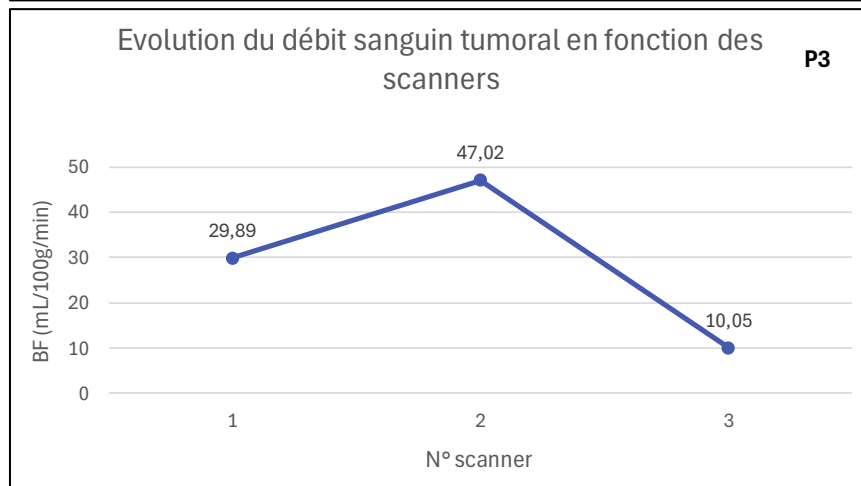
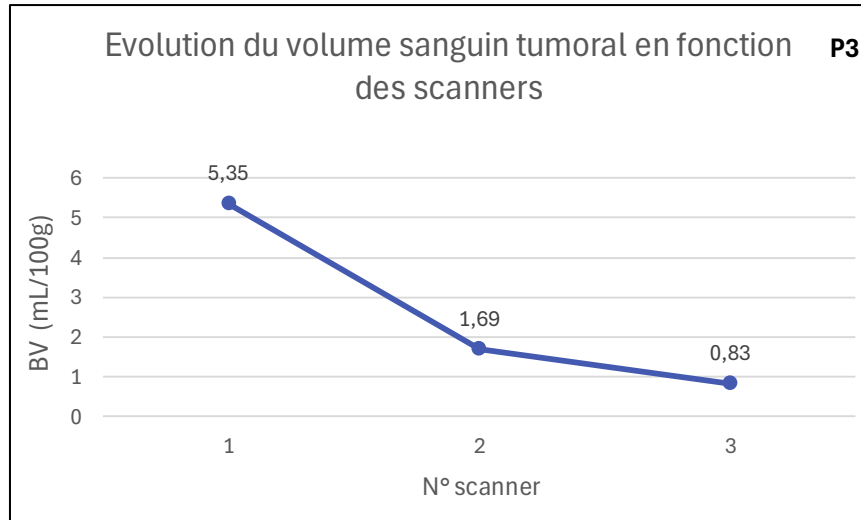
Annexe 1 : Graphiques de l'évolution des paramètres de perfusion Patient 1

Patient 1 (P1)	Labrador Mâle	Chondrosarcome	Stade I	RT définitive
-----------------------	----------------------	-----------------------	----------------	----------------------

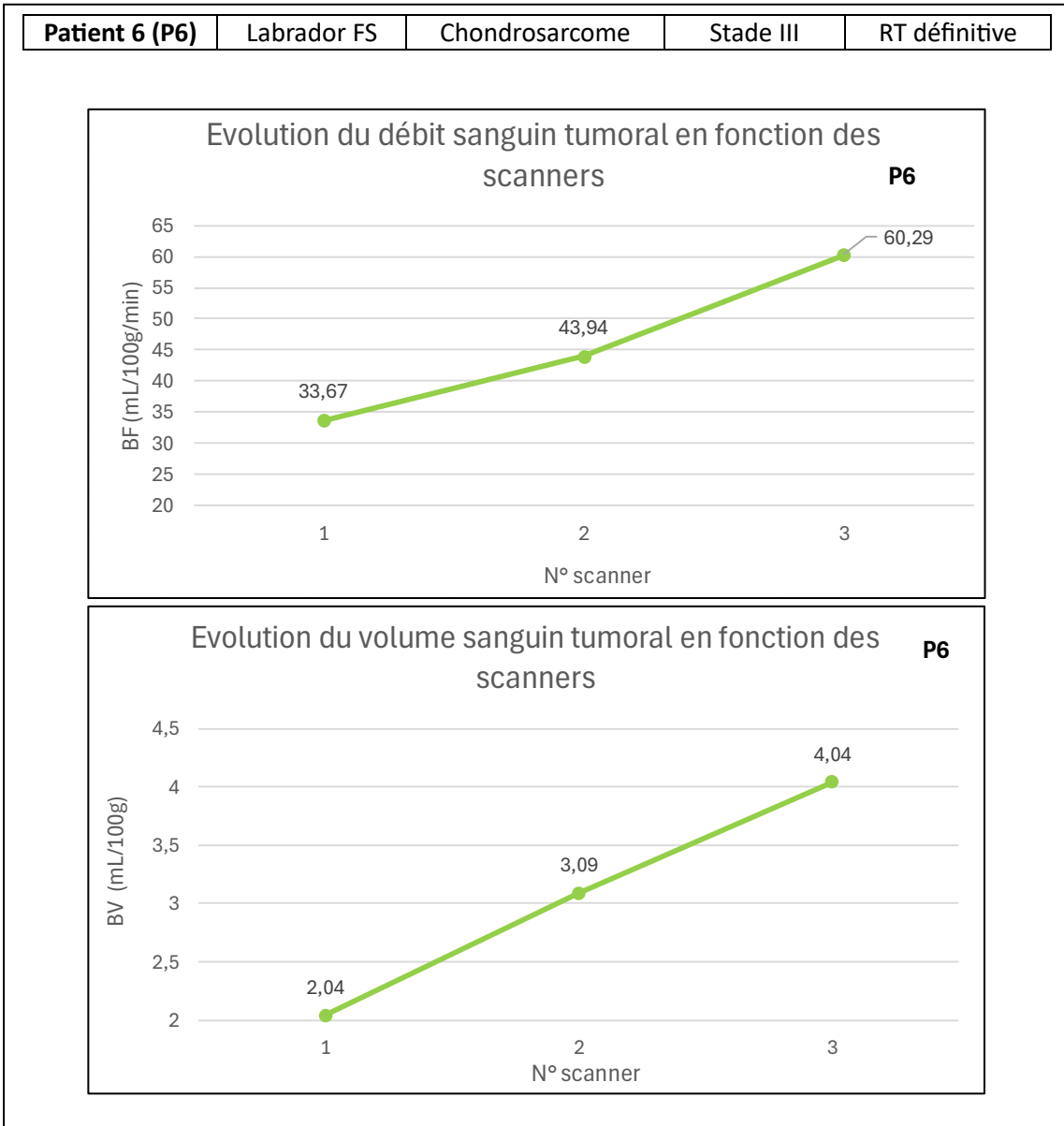


Annexe 2 : Graphiques de l'évolution des paramètres de perfusion Patient 3

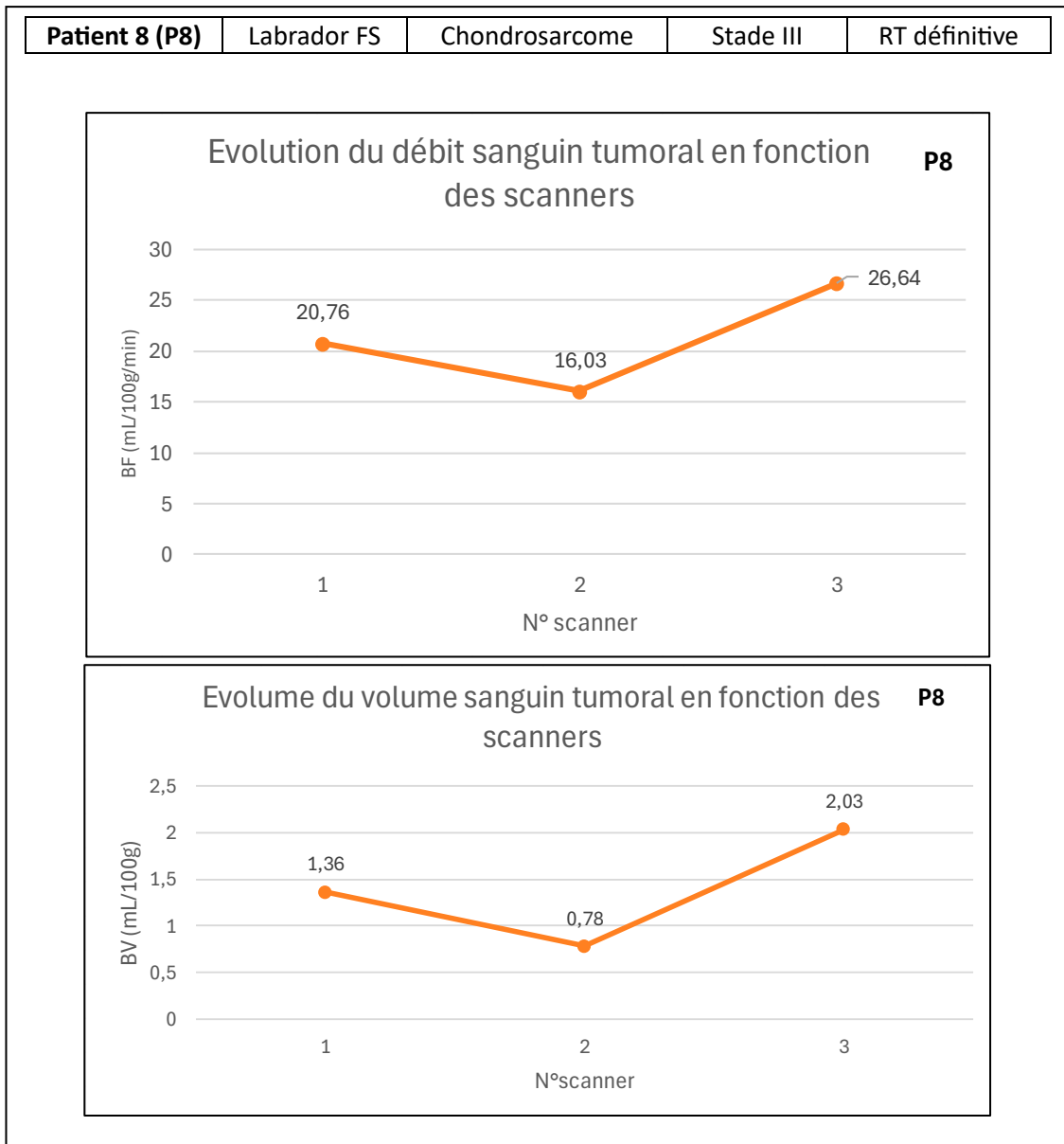
Patient 3 (P3)	Berger belge Malinois Mâle	Sarcome	Stade II	RT définitive
-----------------------	----------------------------	---------	----------	---------------



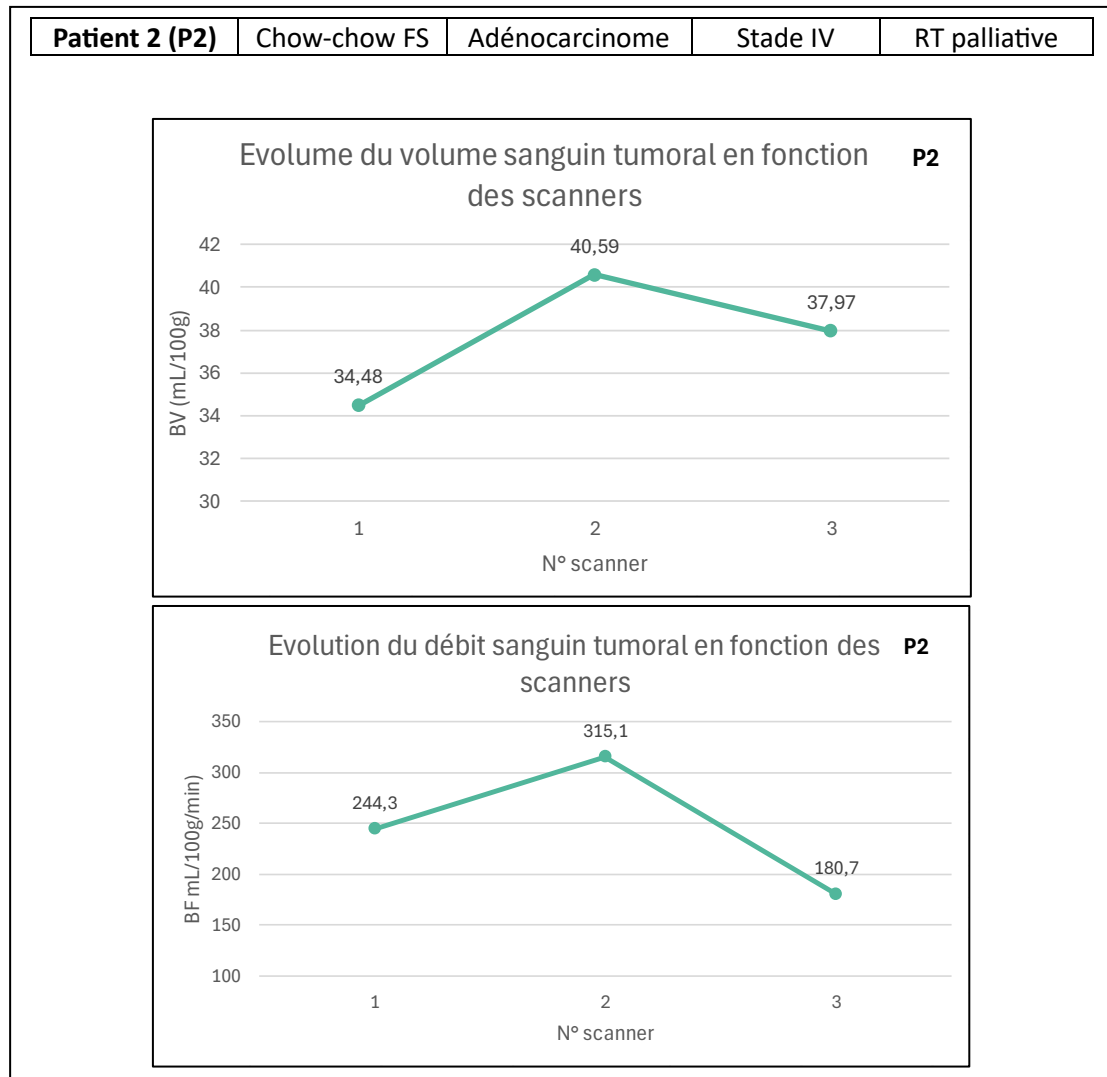
Annexe 3 : Graphiques de l'évolution des paramètres de perfusion Patient 6



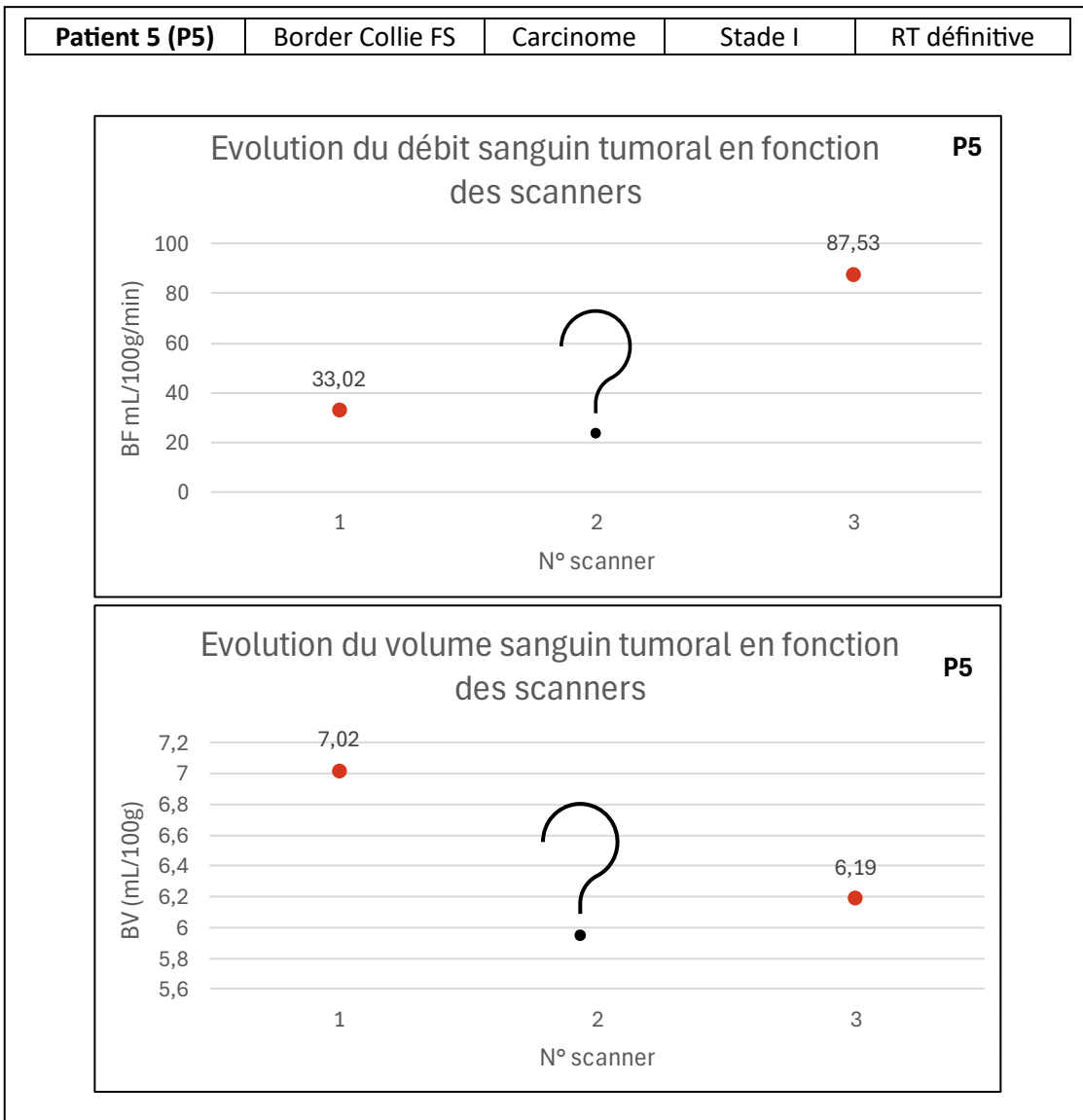
Annexe 4 : Graphiques de l'évolution des paramètres de perfusion Patient 8



Annexe 5 : Graphiques de l'évolution des paramètres de perfusion Patient 2

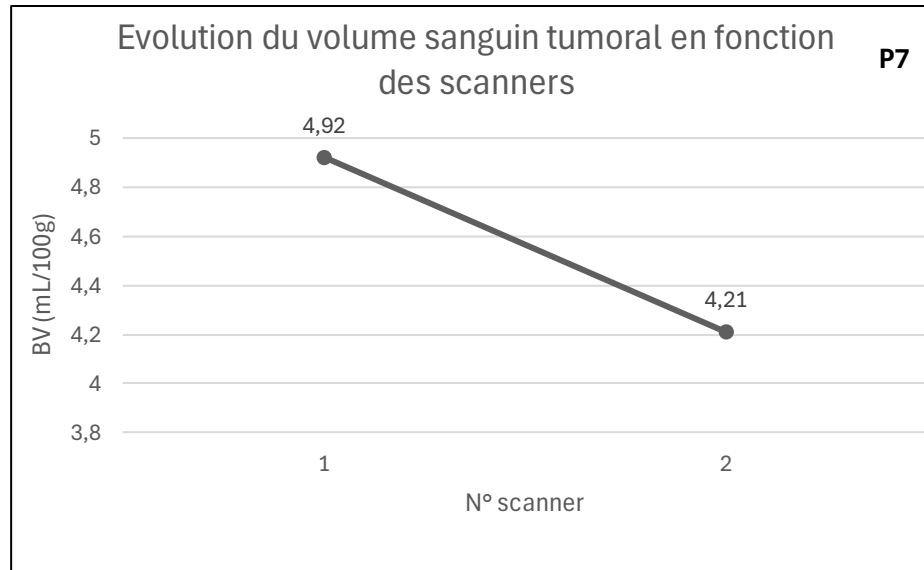
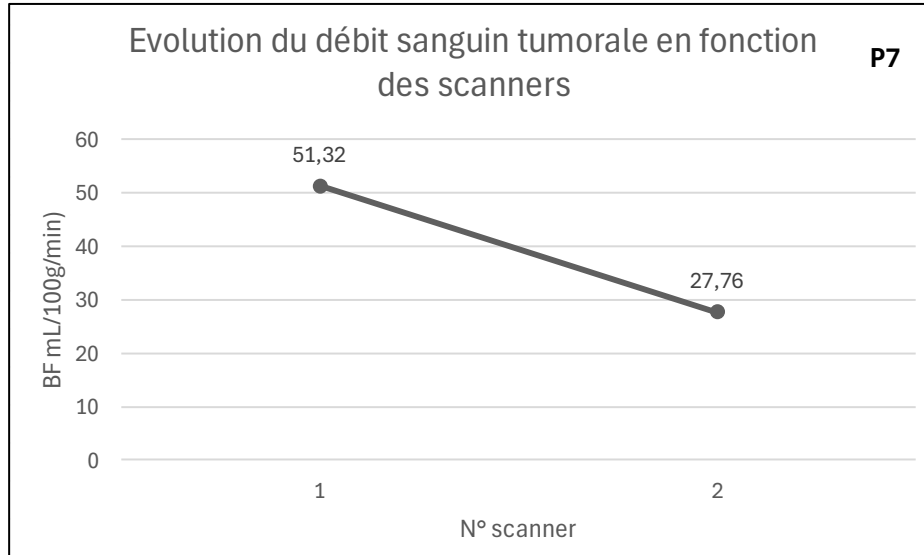


Annexe 6 : Graphiques de l'évolution des paramètres de perfusion Patient 5

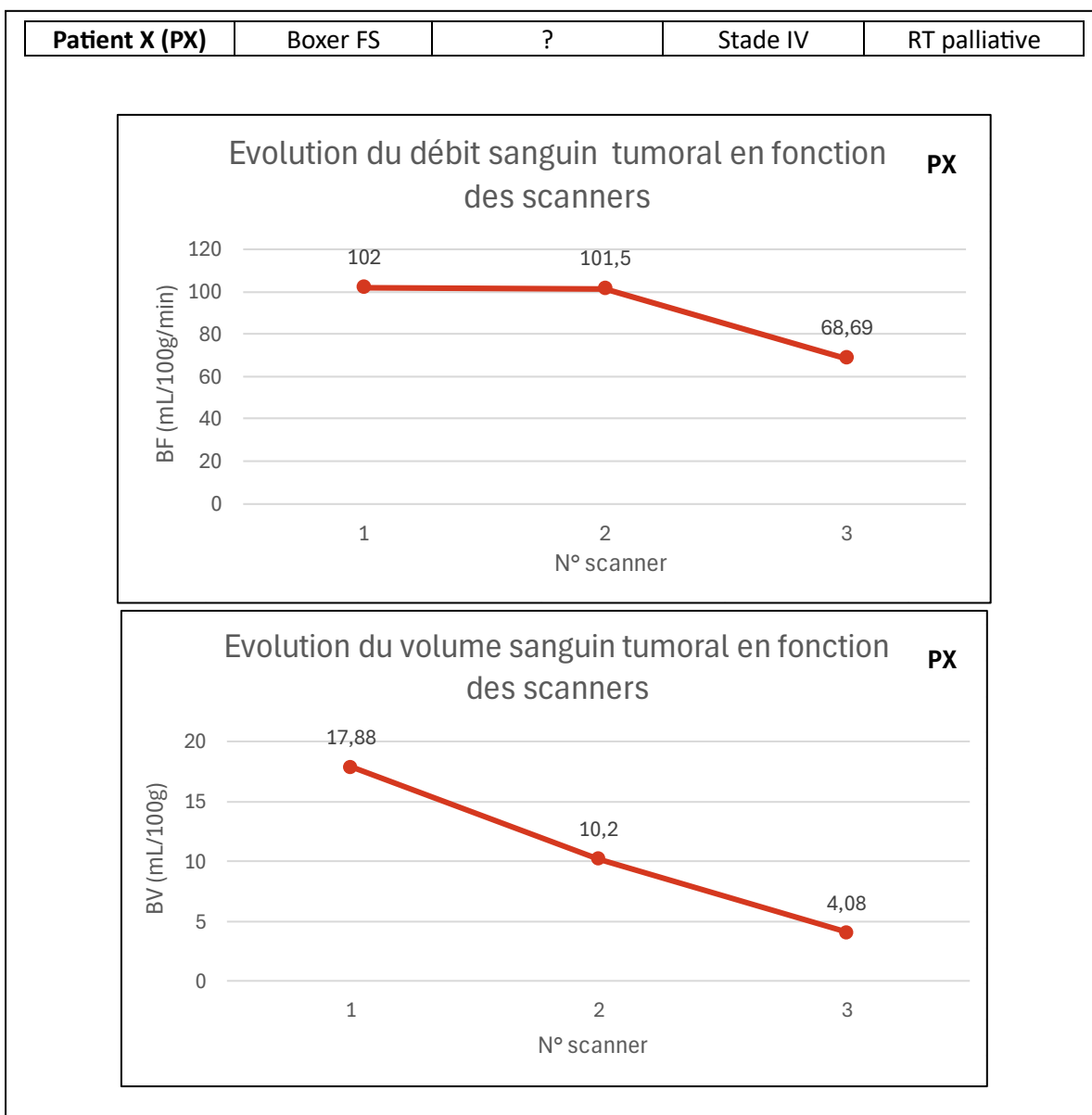


Annexe 7 : Graphiques de l'évolution des paramètres de perfusion Patient 7

Patient 7 (P7)	Berger Blanc Suisse Mâle	Sarcome	Stade III	RT définitive
-----------------------	--------------------------	---------	-----------	---------------



Annexe 8 : Graphiques de l'évolution des paramètres de perfusion Patient X



PERMIS D'IMPRIMER

Vu : Le Directeur de Thèse

De l'Ecole Nationale Vétérinaire,
Agroalimentaire et de l'Alimentation
Oniris



Vu : La Directrice Générale

De l'Ecole Nationale Vétérinaire,
Agroalimentaire et de l'Alimentation
Oniris
Laurence Deflesselle



Pour la Directrice Générale
et par délégation
Responsable du Service des
Formations Vétérinaires-Masters
Karine ROLLAND

Nantes, le 17/11/24.

Vu :

Le Président de la Thèse

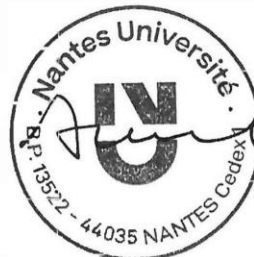
Professeur

Pr Stéphane SUPLOT
RADIOTHERAPIE
Institut de Cancérologie de l'Ouest
René Gauducheau - Bd. Monod
44805 SAINT-HERBLAIN Cedex - France
Tél. : 02.40.67.99.13 - Fax : 02.40.67.97.22
Code Ets : 44000111-3 - RPPS : 1000258450F

Vu :

Le Doyen de la Faculté de
Médecine de Nantes

Professeur Antoine HAMEL



Vu et permis d'imprimer

NOM : LAZZAROTTO

Prénom : Camille

Résumé

Évaluation prospective par scanner de perfusion de la réponse des tumeurs nasales canines au traitement par radiothérapie (Prospective perfusion CT evaluation of the response of canine nasal tumors to radiotherapy treatment)

Thèse d'État de Doctorat Vétérinaire : Nantes, le 06/09/2024

RÉSUMÉ :

Les tumeurs nasales chez le chien sont relativement rares (1-2%). Ce travail propose d'abord une revue bibliographique exhaustive sur ces tumeurs, en particulier les outils diagnostiques, et les approches thérapeutiques actuelles. Il explore ensuite l'utilisation de la séquence de perfusion au scanner pour le suivi de ces tumeurs, une pratique très peu réalisée en oncologie vétérinaire contrairement à la médecine humaine.

Les critères de réponse aux traitements de l'OMS et du RECIST sont difficilement applicables aux tumeurs nasales canines en raison de leur forme irrégulière. Cela souligne le besoin de développer des indicateurs pronostiques plus adaptés. L'angiogenèse tumorale, associée à l'évolution de la tumeur, se révèle pertinente dans ce contexte. Les paramètres de perfusion, tels que le débit et le volume sanguin tumoral, servent de marqueurs pour évaluer la vascularisation tumorale. En oncologie humaine, des valeurs élevées de perfusion avant traitement sont associées à une meilleure réponse à la radiothérapie.

Une étude prospective menée sur 8 chiens atteints de tumeurs nasales traités par radiothérapie montre que les sarcomes ont une perfusion initiale plus faible et une réduction de volume tumoral moindre par rapport aux carcinomes. Aucune corrélation significative n'a pu être établie entre le taux de réduction tumorale et la survie, ni entre les paramètres initiaux de perfusion et la survie. Ces résultats confirment les tendances observées dans les études antérieures, tout en soulignant la nécessité de cohortes plus larges pour valider pleinement le rôle des paramètres de perfusion comme indicateurs pronostiques et pour affiner les stratégies thérapeutiques.

MOTS CLÉS :

- Tumeur du nez
- Chien
- Cavité nasale
- Perfusion
- Tomodensitométrie
- Radiothérapie
- Cancérologie
- Étude prospective

DATE DE SOUTENANCE : Le 06/09/2024

Auteur : Camille Lazzarotto