

Année 2016

**LA RADIOTHÉRAPIE PAR MÉGAVOLTAGE DU
CARCINOME ÉPIDERMOÏDE BUCCAL NON
AMYGDALIEN DU CHIEN : ÉTUDE
RÉTROSPECTIVE DE 32 CAS**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

le 16 Juin 2016

par

Grégoire, Henri, Pierre SCHERF

Né le 3 février 1992 à Paris 14^e

JURY

Président : Pr.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Membres

Directeur : M. MANASSERO

Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

Assesseur : M. REYES-GOMEZ

Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

Invités : M. DEVAUCHELLE

Co-fondateur du Centre de Cancérologie Vétérinaire MICEN VET

M. DESQUILBET

Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

Année 2016

**LA RADIOTHÉRAPIE PAR MÉGAVOLTAGE DU
CARCINOME ÉPIDERMOÏDE BUCCAL NON
AMYGDALIEN DU CHIEN : ÉTUDE
RÉTROSPECTIVE DE 32 CAS**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

le 16 Juin 2016

par

Grégoire, Henri, Pierre SCHERF

Né le 3 février 1992 à Paris 14^e

JURY

Président : Pr.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Membres

Directeur : M. MANASSERO

Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

Assesseur : M. REYES-GOMEZ

Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

Invités : M. DEVAUCHELLE

Co-fondateur du Centre de Cancérologie Vétérinaire MICEN VET

M. DESQUILBET

Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT
Directeur : M. le Professeur GOGNY Marc

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs : COTARD Jean-Pierre, MIALOT Jean-Paul, MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard.
Professeurs honoraires : Mme et MM. : BENET Jean-Jacques, BRUGERE Henri, BRUGERE-PICOUX Jeanne, BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, CHERMETTE René, CLERC Bernard, CRESPEAU François, M. COURREAU Jean-François, DEPUTTE Bertrand, MOUTHON Gilbert, MILHAUD Guy, POUCHELON Jean-Louis, ROZIER Jacques.

DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)
Chef du département : M. GRANDJEAN Dominique, Professeur - Adjoint : M. BLOT Stéphane, Professeur

UNITE DE CARDIOLOGIE - Mme CHETBOUL Valérie, Professeur * - Mme GKOUNI Vassiliki, Praticien hospitalier - Mme SECHI-TREHIOU Emilie, Praticien hospitalier UNITE DE CLINIQUE EQUINE - M. AUDIGIE Fabrice, Professeur - Mme BERTONI Lélia, Maître de conférences contractuel - Mme BOURZAC Céline, Maître de conférences contractuel - M. DENOIX Jean-Marie, Professeur - Mme GIRAUDET Aude, Praticien hospitalier * - Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Praticien hospitalier - Mme TRACHSEL Dagmar, Praticien hospitalier UNITE D'IMAGERIE MEDICALE - Mme PEY Pascaline, Maître de conférences contractuel - Mme STAMBOULI Fouzia, Praticien hospitalier UNITE DE MEDECINE - M. AGUILAR Pablo, Praticien hospitalier - Mme BENCHEKROUN Ghita, Maître de conférences - M. BLOT Stéphane, Professeur* - M. CAMPOS Miguel, Maître de conférences associé - Mme FREICHE-LEGROS Valérie, Praticien hospitalier - Mme MAUREY-GUENEC Christelle, Maître de conférences UNITE DE MEDECINE DE L'ELEVAGE ET DU SPORT - Mme CLERO Delphine, Maître de conférences contractuel - M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences - M. GRANDJEAN Dominique, Professeur * - Mme MAENHOUDT Cindy, Praticien hospitalier - M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences	DISCIPLINE : NUTRITION-ALIMENTATION - M. PARAGON Bernard, Professeur DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE - Mme CHAHORY Sabine, Maître de conférences UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES - M. BLAGA Radu Gheorghe, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - Mme COCHET-FAIVRE Noëlle, Praticien hospitalier - M. GUILLOT Jacques, Professeur * - Mme MARIGNAC Geneviève, Maître de conférences - M. POLACK Bruno, Maître de conférences - Mme RISCO CASTILLO Véronica, Maître de conférences (rattachée au DSBP) UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE - M. FAYOLLE Pascal, Professeur - M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences - M. MANASSERO Mathieu, Maître de conférences - M. MOISSONNIER Pierre, Professeur - Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Professeur * - M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences DISCIPLINE : URGENCE SOINS INTENSIFS - Mme STEBLAJ Barbara, Praticien Hospitalier DISCIPLINE : NOUVEAUX ANIMAUX DE COMPAGNIE - M. PIGNON Charly, Praticien hospitalier
---	---

DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)
Chef du département : M. MILLEMANN Yves, Professeur - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Professeur

UNITE D'HYGIENE QUALITE ET SECURITE DES ALIMENTS - M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Professeur - M. BOLNOT François, Maître de conférences * - M. CARLIER Vincent, Professeur UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES - Mme DUFOUR Barbara, Professeur* - Mme HADDAD/HOANG-XUAN Nadia, Professeur - Mme PRAUD Anne, Maître de conférences - Mme RIVIERE Julie, Maître de conférences contractuel UNITE DE PATHOLOGIE DES ANIMAUX DE PRODUCTION - M. ADJOU Karim, Maître de conférences * - M. BELBIS Guillaume, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel - M. MILLEMANN Yves, Professeur - Mme RAVARY-PLUMIOEN Bérangère, Maître de conférences - Mme ROUANNE Sophie, Praticien hospitalier	UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE - Mme CONSTANT Fabienne, Maître de conférences* - M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Mme MASSE-MOREL Gaëlle, Maître de conférences contractuel - M. MAUFFRE Vincent, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel - Mme EL BAY Sarah, Praticien hospitalier UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE - M. ARNE Pascal, Maître de conférences - M. BOSSE Philippe, Professeur* - Mme DE PAULA REIS Aline, Maître de conférences contractuel - Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur - Mme LEROY-BARASSIN Isabelle, Maître de conférences - M. PONTER Andrew, Professeur - Mme WOLGUST Valérie, Praticien hospitalier
--	---

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)
Chef du département : M. CHATEAU Henry, Professeur - Adjoint : Mme PILOT-STORCK Fanny, Maître de conférences

UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES - M. CHATEAU Henry, Professeur* - Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur - M. DEGUEURCE Christophe, Professeur - Mme ROBERT Céline, Maître de conférences UNITE DE BACTERIOLOGIE, IMMUNOLOGIE, VIROLOGIE - M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur* - Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences - Mme LE ROUX Delphine, Maître de conférences - Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur UNITE DE BIOCHIMIE - M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences* - Mme LAGRANGE Isabelle, Praticien hospitalier - M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences DISCIPLINE : EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE - M. PHILIPS Pascal, Professeur certifié DISCIPLINE : ETHOLOGIE - Mme GILBERT Caroline, Maître de conférences UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET MOLECULAIRE - Mme ABITBOL Marie, Maître de conférences - M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur*	UNITE D'HISTOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE - Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences* - M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur - Mme LALOY Eve, Maître de conférences contractuel - M. REYES GOMEZ Edouard, Maître de conférences UNITE DE MANAGEMENT, COMMUNICATION, OUTILS SCIENTIFIQUES - Mme CONAN Muriel, Professeur certifié (Anglais) - M. DESQUILBET Loïc, Maître de conférences (Biostatistiques, épidémiologie)* - Mme FOURNEL Christelle, Maître de conférences contractuel (Gestion et management) UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE - Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur - M. PERROT Sébastien, Maître de conférences - M. TISSIER Renaud, Professeur* UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE - Mme COMBRISON Hélène, Professeur - Mme PILOT-STORCK Fanny, Maître de conférences - M. TIRET Laurent, Professeur *
--	---

* responsable d'unité

REMERCIEMENTS

Au professeur de la faculté de médecine de Créteil,
Pour avoir accepté de présider la soutenance de ma thèse.
Hommage respectueux.

À Monsieur Mathieu Manassero,
Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort,
Pour m'avoir fait l'honneur et le grand plaisir de superviser ce travail,
Pour son enseignement, sa disponibilité et sa bienveillance,
Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

À Monsieur Édouard Reyes-Gomez,
Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort,
Pour son soutien et ses conseils avisés dans la réalisation de ce travail,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être mon assesseur,
Très sincères remerciements.

À Monsieur Patrick Devauchelle,
Co-fondateur du Centre de Cancérologie Vétérinaire MICEN VET
Pour sa gentillesse et son constant soutien,
Sans qui la récolte de données et donc l'aboutissement de ce travail n'auraient pas eu lieu,
Très sincères remerciements.

À Monsieur Loïc Desquilbet,
Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort,
Pour sa disponibilité, son expertise et sa patience,
Très sincères remerciements.

**À toute l'équipe de MICEN VET, et notamment à Mesdames Françoise Delisle et
Pauline De Fornel,**
Co-fondatrices du Centre vétérinaire MICEN VET,
Pour leur accueil et leurs conseils avisés,
Merci de votre soutien pour l'élaboration de ce travail.

TABLE DES MATIÈRES

Liste des Tableaux.....	5
Liste des figures	7
Liste des abréviations	9
INTRODUCTION.....	11
<i>PREMIÈRE PARTIE : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES CARCINOMES</i>	
<i>ÉPIDERMOÏDES BUCCAUX DU CHIEN</i>	13
I) ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES, CLINIQUES ET LÉSIONNELS	15
1) Épidémiologie et signalement	15
1.1) L'âge	15
1.2) Le sexe	16
1.3) La race	16
2) Facteurs de risque	16
2.1) La pollution.....	16
2.2) Les papillomavirus.....	17
2.3) Corps étranger et réaction inflammatoire	18
3) Pathogénie	18
4) Étude clinique et spécificité.....	18
4.1) Anamnèse et examen clinique.....	18
4.2) Signes cliniques et fonctionnels	19
4.3) Diagnostic différentiel	20
5) Localisations, aspects lésionnels et comportement biologique	21
5.1) Localisations dans la cavité buccale.....	21
5.2) Aspects macroscopiques	22
5.3) Comportement biologique.....	24
II) MÉTHODES DIAGNOSTIQUES	25
1) Nature de la tumeur	25
1.1) Cytologie.....	25
1.2) Histologie.....	25
a) Obtention de prélèvements histologiques	25
b) Sous-types histologiques	26
2) Bilan d'extension.....	27
2.1) Local	27
a) Examen radiographique.....	28
b) Examen tomodensitométrique.....	28
2.2) Régional.....	28
a) Palpation des nœuds lymphatiques régionaux	29
b) Évaluation cytologique.....	29

c) Évaluation histologique	29
d) L'apport de l'imagerie médicale	30
2.3) À distance	30
a) Hématologie/Biochimie et analyse d'urine	30
b) Radiographie et Tomodensitométrie pulmonaires	31
3) Classification TNM et stade clinique	32
III) PRONOSTIC ET TRAITEMENT	33
1) Pronostic	33
2) Traitement chirurgical	33
2.1) L'exérèse intra-lésionnelle.....	34
2.2) L'exérèse marginale.....	34
2.3) L'exérèse large.....	34
2.4) L'exérèse radicale	35
2.5) Techniques de Mandibulectomie/Maxillectomie	35
a) Mandibulectomie.....	36
b) Maxillectomie.....	38
c) Incidents, accidents et complications	39
2.6) Pronostic	39
3) La Radiothérapie	40
3.1) Principe.....	40
a) Action physico-chimique	41
b) Action biochimique	41
c) Dose.....	42
d) Les effets secondaires.....	43
3.2) Les types de radiothérapie	45
a) La radiothérapie externe :.....	45
b) La radiothérapie interstitielle.....	45
c) La radiothérapie métabolique	46
d) Utilisation pratique	46
3.3) La dosimétrie	47
3.4) Stratégies thérapeutiques	53
3.5) La radiothérapie en pratique vétérinaire	54
a) Méthodologie	54
b) Limites.....	55
c) Les protocoles de radiothérapie.....	55
3.6) Pronostic.....	57
4) La chimiothérapie	57
5) Les associations de traitement	58
 <i>DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE</i>	 61
I) MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	63
1) Animaux	63
2) Données collectées	63

2.1)	Données pré-traitement de radiothérapie.....	64
2.2)	Données relatives au traitement de radiothérapie	64
2.3)	Données post-traitement de radiothérapie	66
2.4)	Analyse de survie.....	66
a)	Les dates d'intérêt	67
b)	Le phénomène de censure	67
c)	Temps de survie, individus à risque et fonction de survie $S(t)$	68
d)	La méthode de Kaplan-Meier.....	68
e)	Taux d'incidence	69
2.5)	Présentation des résultats.....	69
II)	RÉSULTATS.....	69
1)	Résultats généraux.....	69
1.1)	Description de la population.....	70
1.2)	Données pré-traitement de radiothérapie.....	71
1.3)	Données relatives au traitement de radiothérapie	75
1.4)	Données post-traitement de radiothérapie	77
2)	Analyse de survie	80
2.1)	Courbe de survie globale de l'étude	80
2.2)	Expositions relatives à la description de l'échantillon	81
a)	L'âge au moment de la prise en charge.....	82
b)	Le poids des individus de l'étude	83
c)	Présence ou absence d'une pathologie concomitante.....	84
2.3)	Données pré-traitement de radiothérapie.....	85
a)	Localisation rostrale/centrale <i>versus</i> caudale	86
b)	Stade clinique	88
2.4)	Données relatives au traitement de radiothérapie	91
a)	Radiothérapie à visée palliative <i>versus</i> curative	91
b)	Radiothérapie post-opératoire ou seule	93
2.5)	Données post-traitement de radiothérapie	94
2.6)	Valeurs du X^2 et p de l'ensemble de nos expositions d'intérêt	94
	TROISIÈME PARTIE : DISCUSSION	97
I)	SYNTHÈSE DES RÉSULTATS OBTENUS ET COMPARAISON AVEC LA LITTÉRATURE.....	99
1)	Les résultats de notre analyse de survie	99
2)	Données de la littérature	100
3)	Comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature	105
3.1)	Caractérisation de la population	105
3.2)	Analyse de survie.....	106
II)	ÉTUDE CRITIQUE.....	108
1)	Intérêts de notre étude	108
2)	Limites	108
2.1)	Remarques générales	108

2.2)	Inférence statistique et causale	109
2.3)	Présentation des biais.....	110
2.4)	Le modèle de régression de Cox.....	113
2.5)	Expositions n'influant pas de façon significative le temps de survie des cas de notre étude	113
a)	Le sexe des individus ($X^2 = 1,5$; $p = 0,22$)	114
b)	La localisation maxillaire ou mandibulaire du cancer ($X^2 = 0,02$; $p = 0,89$).....	114
c)	Le degré d'inflammation de la lésion tumorale ($X^2 = 3,7$; $p = 0,06$)	116
d)	La présence ou l'absence d'une adénomégalie avant radiothérapie ($X^2 = 0,5$; $p = 0,48$).....	120
e)	Extension nasale et/ou orbitaire ($X^2 = 3,4$; $p = 0,06$)	122
f)	Le degré de différenciation histologique ($X^2 = 0,5$; $p = 0,49$)	126
g)	Le type de marges chirurgicales (saines <i>versus</i> infiltrées ou douteuses) ($X^2 = 0,9$; $p = 0,36$).....	128
h)	Le type de marges chirurgicales ($1 \leq x < 2$ cm <i>versus</i> $x \geq 2$ cm) ($X^2 < 0,01$; $p = 0,96$).....	130
i)	L'accélérateur de particules ($X^2 = 0,02$; $p = 0,89$)	132
j)	Le type de dosimétrie envisagé ($X^2 = 0,1$; $p = 0,75$).....	133
2.6)	Expositions influant de façon significative le temps de survie des cas de notre étude	134
a)	L'âge ($< 9,7$ ans <i>versus</i> $> 9,7$ ans) ($X^2 = 4,4$; $p = 0,04$)	134
b)	Le poids (< 23 kg <i>versus</i> > 23 kg) ($X^2 = 4,0$; $p = 0,05$)	136
c)	Présence ou absence d'une pathologie concomitante au traitement ($X^2 = 5,4$; $p = 0,02$).....	139
d)	Localisation rostrale/centrale ou caudale du cancer ($X^2 = 4,9$; $p = 0,03$) ...	140
e)	Le stade clinique ($X^2 = 7,5$; $p = 0,01$)	142
f)	Radiothérapie à visée palliative <i>versus</i> curative ($X^2 = 20,3$; $p < 0,01$)	147
g)	Radiothérapie post-opératoire ou seule ($X^2 = 11,9$; $p < 0,01$).....	148
2.7)	Remarques sur les données post-traitement de radiothérapie.....	148
CONCLUSION		151
BIBLIOGRAPHIE		153

Liste des Tableaux

<u>Tableau 1</u> : Taux de prévalence du carcinome épidermoïde dans trois endroits différents d'Amérique et d'Europe, 2 zones urbaines et 1 zone rurale.....	17
<u>Tableau 2</u> : Manifestations locales, fonctionnelles et systémiques d'une tumeur buccale chez le chien.....	20
<u>Tableau 3</u> : Répartition (%) des carcinomes épidermoïdes buccaux non amygdaliens chez le chien.....	21
<u>Tableau 4</u> : Caractéristiques macroscopiques du carcinome épidermoïde buccal chez le chien.....	23
<u>Tableau 5</u> : Évolution locale et comportement métastatique des carcinomes épidermoïdes buccaux du chien.....	24
<u>Tableau 6</u> : Valeurs médianes de VEGF dosé par méthode Elisa sur trois groupes de 17 chiens.....	31
<u>Tableau 7</u> : Classification TNM des tumeurs buccales du chien, applicable pour le carcinome épidermoïde non amygdalien.....	32
<u>Tableau 8</u> : Les stades cliniques des tumeurs buccales du chien.....	32
<u>Tableau 9</u> : Les différentes techniques de mandibulectomie.....	37
<u>Tableau 10</u> : Les différentes techniques de maxillectomie.....	38
<u>Tableau 11</u> : Intérêts et inconvénients du fractionnement de la dose de radiothérapie et de la durée souvent longue du traitement sur les tissus sains et tumoraux.....	43
<u>Tableau 12</u> : Les indications et objectifs de la radiothérapie à visée curative ou Palliative.....	53
<u>Tableau 13</u> : Les protocoles de radiothérapie utilisés dans le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux du chien.....	56
<u>Tableau 14</u> : Protocoles de radiothérapie utilisés à MICEN VET pour le traitement des chiens de notre étude.....	65
<u>Tableau 15</u> : Résultats généraux recueillis sur les 32 cas traités par mégavoltage pour un carcinome épidermoïde non amygdalien à MICEN VET.....	70
<u>Tableau 16</u> : Types de pathologie concomitante au traitement de radiothérapie rencontrés chez 9 cas de l'étude.....	71
<u>Tableau 17</u> : Résultats des données pré-traitement de radiothérapie des 32 cas de l'étude.....	73
<u>Tableau 18</u> : Caractéristiques des marges d'exérèse en fonction du traitement chirurgical réalisé.....	75
<u>Tableau 19</u> : Résultats des données relatives au traitement de radiothérapie.....	76
<u>Tableau 20</u> : Résultats des données post-traitement de radiothérapie.....	77
<u>Tableau 21</u> : Proportion de récurrence locale suite au traitement de radiothérapie en fonction de la longueur des marges chirurgicales.....	79
<u>Tableau 22</u> : Causes de décès des 21 chiens décédés de l'étude.....	79
<u>Tableau 23</u> : Résultats du test du logrank et valeurs de temps et taux de survie en fonction du sexe des individus de notre étude.....	81
<u>Tableau 24</u> : Résultats du test du logrank et valeurs de temps et taux de survie en fonction de l'âge des individus de notre étude.....	83
<u>Tableau 25</u> : Résultats du test du logrank et valeurs de temps et taux de survie en	

fonction du poids des individus de notre étude.....	84
Tableau 26 : Résultats du test du logrank et valeurs de temps et taux de survie en fonction de la présence ou de l'absence d'une pathologie concomitante au cancer au moment du traitement de radiothérapie.....	85
Tableau 27 : Résultats du test du logrank réalisé sur diverses expositions d'intérêt pré-traitement de radiothérapie, et valeurs de temps et taux de survie d'intérêts relatifs à ces expositions.....	86
Tableau 28 : Résultats du test du logrank et valeurs de temps et taux de survie en fonction de la localisation du cancer au sein de la cavité buccale.....	87
Tableau 29 : Temps de survie médians et taux de survie à 1, 2 et 3 ans des quatre groupes créés en fonction des stades cliniques des 32 chiens de l'étude.....	89
Tableau 30 : Résultats du test du logrank et valeurs de temps et taux de survie en fonction du stade clinique des individus de l'étude.....	90
Tableau 31 : Résultats du test du logrank réalisé sur diverses expositions d'intérêt relatives au traitement de radiothérapie, et valeurs de temps et taux de survie d'intérêts relatifs à ces expositions.....	91
Tableau 32 : Résultats du test du logrank et valeurs de temps et taux de survie en fonction de la stratégie de radiothérapie envisagée.....	92
Tableau 33 : Résultats du test du logrank et valeurs de temps et taux de survie en fonction du type de radiothérapie envisagée (adjuvante ou seule).....	94
Tableau 34 : Valeurs du X^2 et p de l'ensemble de nos expositions d'intérêt.....	95
Tableau 35 : Valeurs de X^2 et p obtenues par le test du logrank appliqué à différentes expositions d'intérêt présentées par les cas de notre échantillon.....	99
Tableau 36 : Résultats de la littérature relative à notre sujet.....	101
Tableau 37 : Suite des résultats de la littérature.....	102
Tableau 38 : Temps de survie médians et valeurs du p en fonction de différentes expositions d'intérêt étudiées dans le travail d'Evans <i>et al.</i> , 1988.....	103
Tableau 39 : Taux de survie à 1 et 3 ans en fonction du stade clinique des cas de l'étude de Theon <i>et al.</i> , 1997.....	105
Tableau 40 : Taux de survie à 1, 2 et 3 ans des cas de notre étude et de ceux de deux travaux antérieurs.....	106
Tableau 41 : Les situations où il y a biais de classement non différentiel.....	111
Tableau 42 : Les situations où il y a biais de classement différentiel.....	111
Tableau 43 : Résultats du modèle de régression de Cox sur le degré d'inflammation de la lésion tumorale ajusté sur le stade clinique des individus.....	119
Tableau 44 : Résultats du modèle de régression de Cox sur l'éventuelle extension nasale et/ou orbitaire du cancer ajustée sur la localisation du carcinome au sein de la cavité buccale (rostrale/centrale <i>versus</i> caudale).....	124
Tableau 45 : Résultats du modèle de régression de Cox sur l'âge des individus ajusté sur leur poids.....	136
Tableau 46 : Résultats du modèle de régression de Cox sur le poids des individus ajusté sur quatre facteurs de confusion potentiels.....	138
Tableau 47 : Résultats du modèle de régression de Cox sur le stade clinique des individus ajusté sur la localisation du cancer dans la cavité buccale.....	145

Liste des figures

Figure 1 : Carcinome épidermoïde localisé en partie caudale de la mandibule droite.....	22
Figure 2 : Carcinome épidermoïde gingival nécrosé et ulcéré.....	23
Figure 3 : Exemple de mucite buccale suite à un traitement de radiothérapie externe d'un carcinome épidermoïde non amygdalien.....	44
Figure 4 : Le rendement en profondeur des différents types de radiothérapie.....	45
Figure 5 : Un accélérateur linéaire de particules.....	46
Figure 6 : Exemple de dosimétrie manuelle avec utilisation de 4 champs.....	48
Figure 7 : Exemple de collimateur multilames disposées selon un schéma précis.....	49
Figure 8 : Établissement d'une dosimétrie à l'aide d'un champ dorso-ventral et représentation des isozones autour du volume cible.....	49
Figure 9 : Précision du champ d'irradiation grâce à un collimateur multilames.....	50
Figure 10 : Dose totale administrée au volume tumoral et aux structures fragiles appartenant au volume cible.....	51
Figures 11 et 12 : Établissement d'une dosimétrie à l'aide de quatre champs d'irradiation et représentation des isozones autour du volume cible.....	52
Figure 13 : Dose totale administrée au volume tumoral et aux structures fragiles appartenant au volume cible.....	52
Figures 14 et 15 : Aspect macroscopique de la tumeur avant (à gauche) et après (à droite) traitement de chimiothérapie et radiothérapie.....	59
Figure 16 : Courbe de survie Kaplan-Meier estimant le temps de survie de 32 chiens présentant un carcinome épidermoïde non amygdalien traités par mégavoltage au centre vétérinaire MICEN VET.....	81
Figure 17 : Courbes de survie Kaplan-Meier estimant le temps de survie de 32 chiens présentant un carcinome épidermoïde non amygdalien traités par radiothérapie en fonction de leur âge de prise en charge (< 9,7 ans <i>versus</i> > 9,7 ans).....	82
Figure 18 : Courbes de survie Kaplan-Meier estimant le temps de survie de 32 chiens présentant un carcinome épidermoïde non amygdalien traités par radiothérapie en fonction de leur race (petite race < 23 kg <i>versus</i> grande race > 23 kg).....	83
Figure 19 : Courbes de survie Kaplan-Meier estimant le temps de survie de 32 chiens présentant un carcinome épidermoïde non amygdalien traités par radiothérapie avec ou sans pathologie concomitante.....	84
Figure 20 : Courbes de survie Kaplan-Meier estimant le temps de survie de 32 chiens traités par mégavoltage pour un carcinome épidermoïde non amygdalien localisé en région buccale caudale, ou en région rostrale/centrale.....	87
Figure 21 : Courbes de survie Kaplan-Meier estimant le temps de survie de 32 chiens traités par mégavoltage pour un carcinome épidermoïde non amygdalien en fonction de leur stade clinique (1 à 4).....	88
Figure 22 : Courbes de survie Kaplan-Meier estimant le temps de survie de 32 chiens traités par mégavoltage pour un carcinome épidermoïde non amygdalien en fonction de leur stade clinique (stade III et IV <i>versus</i> stade I et II).....	90
Figure 23 : Courbes de survie Kaplan-Meier estimant le temps de survie de 32 chiens présentant un carcinome épidermoïde non amygdalien traités par radiothérapie à	

visée palliative, ou à visée curative.....	92
Figure 24 : Courbes de survie Kaplan-Meier estimant le temps de survie de 32 chiens traités par radiothérapie adjuvante à une chirurgie ou par radiothérapie seule.....	93

Liste des abréviations

CPV : Canine Papillomavirus

Gy : Gray

Ho : Hypofractionné

Hr : Hyperfractionné

Mad : Métastases à distance

MeV : Mégavoltage

MLR : Métastases Locorégionales

NL : Nœuds Lymphatiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

RT : Radiothérapie

TCD50 : Dose de contrôle tumoral à 50 %

TNM : Tumeur primitive (T), Ganglions lymphatiques régionaux (N), Métastases (M)

TSM : Temps de survie médian

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

INTRODUCTION

Les tumeurs buccales sont relativement peu fréquentes chez le chien, et représentent 6 à 7 % de la totalité des tumeurs canines selon les études (Hoyt et Withrow, 1984) (Bronden *et al.*, 2009). Malgré cette faible prévalence, elles sont le 4^{ème} type de tumeur le plus fréquent dans cette espèce, après les tumeurs cutanées, mammaires et les lymphomes (Bronden *et al.*, 2009). Les tumeurs buccales sont majoritairement malignes, c'est-à-dire localement agressives et à potentiel métastatique parfois important. Elles sont dans ce cas appelées cancers buccaux (85 % des tumeurs buccales selon Mialot et Lagadic, 1990). Trois types de cancers buccaux sont majoritairement retrouvés chez le chien : le mélanome, le carcinome épidermoïde et le fibrosarcome (Todoroff et Brodey, 1979).

Notre étude va se porter exclusivement sur les carcinomes épidermoïdes, anciennement nommés épithéliomas spinocellulaires, dont l'on peut distinguer deux types en fonction de leur localisation dans la cavité buccale : les carcinomes épidermoïdes amygdaliens, et non amygdaliens. Ces deux types de carcinome épidermoïde aux comportements bien différents, doivent être pris en charge et traités de manière adaptée à leur nature.

Les carcinomes amygdaliens ont souvent déjà disséminés au moment du diagnostic, le traitement par chirurgie et/ou radiothérapie présente moins d'intérêt que leur homologue non amygdalien. En effet, ces derniers présentent un meilleur pronostic, la dissémination à distance étant plus tardive. Peu d'études se sont intéressées à l'intérêt de la radiothérapie dans le traitement des carcinomes épidermoïdes non amygdaliens, et encore moins à la radiothérapie par mégavoltage, qui est la technique la plus utilisée aujourd'hui.

L'objectif de notre étude est tout d'abord de faire un bilan des connaissances actuelles quant à l'épidémiologie, l'aspect lésionnel, le comportement biologique et les traitements du carcinome épidermoïde non amygdalien chez le chien, en le comparant lorsque cela nous a paru utile, avec son homologue amygdalien afin de faciliter la compréhension des pronostics et des options thérapeutiques choisies ; puis d'effectuer une analyse de survie à partir de 32 cas référés au centre de cancérologie vétérinaire MICEN VET pour le traitement, par mégavoltage, d'un carcinome épidermoïde non amygdalien.

***PREMIÈRE PARTIE : REVUE
BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES
CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES
BUCCAUX DU CHIEN***

I) ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES, CLINIQUES ET LÉSIONNELS

Le carcinome épidermoïde est une tumeur se développant aux dépens d'un épithélium malpighien (Withrow *et al.*, 2013).

1) Épidémiologie et signalement

Le carcinome épidermoïde est le cancer buccal le plus fréquent chez le chat et l'homme (Fulton *et al.*, 2013), mais il est considéré comme étant le second cancer buccal le plus fréquent chez le chien, après le mélanome. En effet, selon les auteurs, les carcinomes épidermoïdes représentent 17 à 25 % de l'ensemble des tumeurs buccales du chien (bénigne et maligne confondues), et 20 à 30 % des cancers buccaux en particulier (Dorn et Priester, 1976) (Todoroff et Brodey, 1979) (Withrow *et al.*, 2013).

Ce dernier fait l'objet de nombreuses études notamment comme modèle animal en comparaison avec le modèle humain, bien que de nombreuses différences (au niveau du sous-type histologique, du comportement biologique et de l'aspect morphologique) aient été décrites (Nemec *et al.*, 2012).

Les carcinomes épidermoïdes buccaux sont classiquement classifiés en deux types : les amygdaliens (33 à 48 % des cas), et les non amygdaliens (50 à 78 % des cas) (Brooks *et al.*, 1998) (Wallace, 2002). Cependant, parmi les carcinomes non amygdaliens, le carcinome lingual est également une entité à part entière, au comportement biologique complètement différent du carcinome épidermoïde localisé sur les gencives ou sur le reste de la muqueuse buccale.

1.1) L'âge

L'âge moyen d'apparition d'une tumeur buccale varie entre 9 et 10 ans, mais pour ce qui concerne les carcinomes épidermoïdes, l'âge d'apparition varie plutôt entre 8 et 10 ans (Todoroff et Brodey, 1979) (Kühnel et Kessler, 2014). De plus, le risque de développer une tumeur buccale au sens large, et donc un carcinome épidermoïde, augmente avec l'âge (Dorn et Priester, 1976).

Il arrive que de jeunes chiens (< 12 mois) développent un carcinome épidermoïde buccal. Cependant, dans une étude de Schmidt *et al.* publiée en 2010, sur 9 522 tumeurs diagnostiquées par histologie chez des chiens âgés de moins de 12 mois, seulement 11 étaient des carcinomes épidermoïdes buccaux. La prévalence dans la population de cette étude est donc très faible, de l'ordre de 0,001 %

Les très jeunes animaux (jusqu'à 5 mois) semblent plus enclins à développer un carcinome amygdalien, qu'un non amygdalien (Meuten, 2002).

1.2) Le sexe

Il existe une prédisposition sexuelle au développement de cancers buccaux chez le chien, le mâle présentant jusqu'à 2,4 fois plus de risque d'en développer qu'une femelle (Withrow *et al.*, 2013).

Pour ce qui est du carcinome épidermoïde le risque relatif est moins clair. Certaines études ont démontré une prévalence 1,5 à 3 fois supérieure chez le mâle que chez la femelle en ce qui concerne le carcinome amygdalien (Hoyt et Withrow, 1984) (Dorn et Priester, 1976).

Aucune prédisposition sexuelle n'a été mise en évidence en ce qui concerne le carcinome non amygdalien (Withrow *et al.*, 2013) (Kühnel et Kessler, 2014).

1.3) La race

Les races de grand format, comme le Braque Allemand, le Braque de Weimar, le Berger Allemand ou le Boxer sont prédisposés aux tumeurs buccales en général, et donc aux cancers buccaux. Une prédisposition du Cocker Anglais a aussi été démontrée (Dorn et Priester, 1976).

Les chiens de petites races (< 23 kg, dichotomie établie dans les articles en question) auront plus tendance à développer un carcinome épidermoïde amygdalien, alors que les chiens de plus grandes races ($\geq$ 23 kg) ont une prédisposition pour les carcinomes non amygdaliens (Deleverdier *et al.*, 1991) (Todorof et Brodey, 1979).

Il est intéressant de constater une prédisposition du Berger Allemand pour les carcinomes amygdaliens (Meuten, 2002).

2) Facteurs de risque

2.1) La pollution

Différentes études mettent en rapport la pollution avec l'apparition de carcinomes épidermoïdes. Notamment trois études qui se sont intéressés à la prévalence du carcinome épidermoïde dans 3 endroits différents. Les données de ces études sont regroupées dans le tableau 1 ci-après.

Tableau 1 : Taux de prévalence du carcinome épidermoïde dans trois endroits différents d'Amérique et d'Europe, 2 zones urbaines et 1 zone rurale

Ville de prise en charge du patient	Londres	Philadelphie	Pullman (dans le Washington)
Taux de prévalence (en nombre de cas / 100 000)	120	91	< 1

(Withers, 1938) (Cohen *et al.*, 1964) (Ragland et Gorham, 1967)

Il est intéressant de noter par ailleurs que les cas de carcinome épidermoïde présentés en consultation à Pullman, ville rurale de l'état du Washington, étaient référés de deux zones urbaines.

La majorité des cas présentés à Londres, Philadelphie et Pullman étaient des carcinomes amygdaliens, ce qui a notamment contribué à la conclusion en 1971 par Reif et Cohen que les chiens vivant en ville présentaient 10 fois plus de risque de développer un carcinome épidermoïde amygdalien, que ceux vivant à la campagne (Reif et Cohen, 1971).

À l'heure d'aujourd'hui aucune étude n'a réellement prouvé que la pollution est un facteur de risque du développement d'un carcinome épidermoïde non amygdalien. Il est cependant communément admis que son développement est également favorisé par la pollution, dans une moindre mesure que son homologue amygdalien.

D'autres études similaires avaient été réalisées chez le chat, et notamment les chats d'appartement. Une prédisposition au développement de carcinome épidermoïde a été trouvée chez cette espèce, dans les foyers présentant plus fréquemment des fumées d'appartement (présence de fumeurs, utilisation fréquente de la cheminée...) (Bertone *et al.*, 2003).

2.2) Les papillomavirus

Les papillomavirus sont des virus à ADN double brin qui produisent des protéines pouvant influencer la croissance et la différenciation cellulaire. Alors qu'aucune cause de carcinome épidermoïde buccal n'ait réellement été identifiée chez le chien, jusqu'à 25 % des carcinomes épidermoïdes buccaux chez l'homme seraient dus à une infection par un papillomavirus (Fakhry *et al.*, 2008). La détection de ce dernier chez l'homme passe par des méthodes de détection de l'ADN viral (PCR ou Polymerase Chain Reaction) et de la protéine p16 (immunohistochimie), qui est surexprimée dans ces lésions en cas d'infection par un papillomavirus. En effet, l'expression d'un certain oncogène viral au cours d'une infection par un papillomavirus interfère avec la protéine du rétinoblastome, ce qui aboutit à un rétrocontrôle négatif sur la répression de la transcription du gène de la protéine p16. Celle-ci est alors synthétisée en quantité importante et s'accumule dans le cytoplasme et le noyau des cellules cancéreuses infectées.

Une étude récente sur 28 chiens ayant développé un carcinome épidermoïde a montré une surexpression de la protéine p16 chez 14 % des individus, bien que l'ADN d'un éventuel

papillomavirus n'ait été retrouvé dans aucune des lésions (Munday *et al.*, 2015). Contrairement à l'homme, une surexpression de la protéine p16 dans des carcinomes épidermoïdes buccaux n'est pas forcément le signe d'une étiologie virale chez le chien.

Des études ont cependant montré un lien possible entre une infection latente au papillomavirus et le développement de carcinomes épidermoïdes chez le chien. Récemment, un Labrador mâle entier de 7 ans a développé de nombreux carcinomes épidermoïdes buccaux non amygdaliens et un nouveau type de papillomavirus a été détecté dans ces lésions. Un séquençage a été effectué et a révélé un génome de papillomavirus pour la première fois découvert dans la région buccale, et désormais appelé CPV-17 (Canine Papillomavirus). Vu que ce dernier a été retrouvé histologiquement dans les lésions tumorales, il est probable qu'il ait joué un rôle dans le développement du carcinome de ce chien (Munday *et al.*, 2015).

La plupart des infections n'engendrent pas de lésions cliniques chez le chien, mais certains types de papillomavirus peuvent engendrer des papillomes hyperplasiques ou des tumeurs en dérégulant le fonctionnement cellulaire normal (Munday *et al.*, 2015).

2.3) Corps étranger et réaction inflammatoire

Un traumatisme par un corps étranger, suivi d'une infection secondaire serait également un facteur de risque possible de développement d'un carcinome épidermoïde buccal chez le chien. En effet, la réaction inflammatoire secondaire au traumatisme peut entraîner une métaplasie squameuse pouvant évoluer en carcinome épidermoïde (Madsen, 1989).

3) Pathogénie

La pathogénie du carcinome épidermoïde buccal est mal connue chez le chien et le chat. Il est admis qu'une inflammation chronique de la muqueuse buccale, associée à l'accumulation de mutations génétiques (notamment du gène codant pour la protéine p53 chez le chat), est un point de départ éventuel du développement d'un carcinome épidermoïde buccal.

D'autre part, une surexpression de cyclo-oxygénase 2 au niveau des carcinomes épidermoïdes buccaux a aussi été décrite et est actuellement la cible de certains traitements (Schmidt *et al.*, 2001) (De Vos *et al.*, 2005).

4) Étude clinique et spécificité

4.1) Anamnèse et examen clinique

Une anamnèse et un examen clinique rigoureux sont essentiels pour suspecter et mettre en évidence une masse buccale. Il est possible que le propriétaire ait lui-même remarqué la masse, lorsque cette dernière est évidente macroscopiquement. Cependant, en cas de lésions discrètes et/ou d'atteinte du pharynx caudal ou des amygdales, notre expertise est

indispensable. Dans ces cas-là un examen plus attentif et précis, parfois sous sédation, est souvent nécessaire (Withrow et MacEwen, 2006) (Kosovsky *et al.*, 1991).

Les tumeurs buccales peuvent être asymptomatiques, notamment au début de leur évolution, et une approche systématique est essentielle pour ne pas passer à côté d'une suspicion clinique qui aura d'importantes conséquences par la suite (Ettinger et Feldman, 2010).

Cependant, aucun diagnostic de certitude ne pourra être établi sans examen histologique (Withrow et MacEwen, 2006).

L'examen clinique doit être rigoureux, et doit comporter une palpation et observation attentive de la face, des lèvres, des gencives, de la langue, du palais, mais aussi de l'ensemble de la cavité buccale et notamment le pharynx caudal et les amygdales. Une attention particulière sera portée à la présence de déformations, d'écoulements, de douleur à la manipulation de la bouche et d'exophtalmie.

Une anesthésie générale peut être utile dans les cas de lésions buccales douloureuses, car elle permet un examen approfondi de la cavité buccale et une évaluation des marges de la tumeur en vue d'une possible intervention chirurgicale.

Il est essentiel de palper rigoureusement les nœuds lymphatiques locorégionaux (mandibulaires, parotidiens et rétro-pharyngiens), afin de noter tout changement de taille ou de consistance. Ceux-ci peuvent en effet être le siège de métastases, notamment en ce qui concerne les carcinomes amygdaliens. Une lymphadénopathie cervicale est donc un signe d'appel courant de carcinome amygdalien, même dans le cas d'une lésion de très petite taille (Mas *et al.*, 2011).

À noter cependant (i) que seul le nœud lymphatique mandibulaire est physiologiquement palpable, (ii) qu'un nœud lymphatique normal ne préjuge pas d'une éventuelle infiltration tumorale (cf *première partie II*) 2) 2.2)).

4.2) Signes cliniques et fonctionnels

Les signes d'appels sont larges, souvent en lien avec l'expansion locale de la tumeur, mais des symptômes systémiques sont également possibles en cas de surinfection bactérienne, métastases ou gêne locale extrême. Les troubles fonctionnels sont fréquents. Tous les signes cliniques sont regroupés dans le tableau 2 ci-après.

Comme nous le verrons par la suite, les carcinomes épidermoïdes buccaux infiltrant souvent l'os sous-jacent, induisant une ostéolyse et un déchaussement éventuel des dents. Un chien en bonne santé qui perd ses dents sans raison apparente peut être un signe d'appel (Grier et Mayer, 2007) (Withrow *et al.*, 2013).

Tableau 2 : Manifestations locales, fonctionnelles et systémiques d'une tumeur buccale chez le chien

Signes locaux	<i>Masse orale visible</i> <i>Déformation faciale, asymétrie</i> <i>Gingivite</i> <i>Exophtalmie</i> <i>Amyotrophie faciale</i> <i>Épistaxis</i> <i>Fistules</i> <i>Lymphadénopathie faciale et cervicale</i> <i>Déchaussement de dents, malocclusion dentaire</i> <i>Saignements buccaux</i> <i>Douleur à l'ouverture/fermeture de la cavité buccale</i> <i>Halitose</i>
Troubles fonctionnels	<i>Dysphagie</i> <i>Dysorexie</i> <i>Hypersalivation</i>
Symptômes généraux	<i>Hyperthermie</i> <i>Toux/difficultés respiratoires</i> <i>Perte de poids, abattement</i>

(Ettinger et Feldman, 2010) (Withrow *et al.*, 2013)

4.3) Diagnostic différentiel

Toute masse dans la cavité buccale n'est pas forcément tumorale. Il est important de connaître le diagnostic différentiel général des masses buccales afin de ne pas tirer de conclusions trop hâtives.

En effet, seul un diagnostic histologique nous permettra de conclure définitivement sur la nature de la masse en question. Des affections bénignes tel un abcès (sur corps étranger ou dentaire), des ulcères buccaux, une hyperplasie gingivale ou une réaction inflammatoire exacerbée sont à garder en tête en cas de mise en évidence d'une masse buccale (Ettinger et Feldman, 2010).

Différentes affections des amygdales sont également connues chez le chien et doivent être pris en compte dans le cas d'atteinte de celles-ci. En effet, en plus des tumeurs malignes pouvant affecter cet organe (carcinome épidermoïde buccal, lymphome), les amygdalites et hyperplasie lymphoïde bénigne sont également fréquentes (Bauchet *et al.*, 2009).

Les polypes inflammatoires touchant les amygdales chez le chien sont rares. Un cas de polype amygdalien, histologiquement proche d'un polype humain amygdalien fibreux lymphangiectasique a cependant été décrit. Ce dernier apparaissait comme une masse rose pédonculée, obstruant partiellement le pharynx et entraînant de discrets troubles respiratoires (Bauchet *et al.*, 2009).

5) Localisations, aspects lésionnels et comportement biologique

5.1) Localisations dans la cavité buccale

Comme nous l'avons vu précédemment, deux types de carcinomes épidermoïdes buccaux existent : les carcinomes se développant principalement sur les amygdales, et ceux ayant une origine primaire localisée ailleurs dans la cavité buccale.

Pour ce qui concerne les carcinomes amygdaliens, 10 % sont bilatéraux, mais la plupart ne touchent, en tout cas dans un premier temps, qu'une seule des deux amygdales (Todoroff et Brodey, 1979).

Les carcinomes non amygdaliens sont préférentiellement localisés au niveau des gencives, comme la plupart des tumeurs buccales canines, et comme nous l'indique le tableau 3 ci-après (Hoyt et Withrow, 1984) (Ladue-Miller *et al.*, 1995) (Nemec *et al.*, 2012).

Tableau 3 : Répartition (%) des carcinomes épidermoïdes buccaux non amygdaliens chez le chien

Localisation	Répartition des carcinomes épidermoïdes buccaux non amygdaliens chez le chien (%)		
	Hoyt et Withrow, 1984	Ladue-Miller <i>et al.</i> , 1995	Nemec, 2012
Gencives	35 - 42	85	71
Muqueuse labiale/buccale	4,9 - 7,3	0	12
Palais	1,9 - 3,1	7,5	0
Langue	1,2 - 4,3	7,5	17
Pharynx	1,2 - 1,9	0	0

(Hoyt et Withrow, 1984) (Ladue-Miller *et al.*, 1995) (Nemec *et al.*, 2012)

De nombreuses études ont également cherché à savoir si le carcinome épidermoïde touchait préférentiellement l'os maxillaire ou mandibulaire. Une étude rétrospective récente, portant sur 40 chiens, publiée en 2014, relate 63 % d'atteinte mandibulaire, comme l'ont confirmé d'autres études avant elle (Deleverdier *et al.*, 1991) (Kühnel et Kessler, 2014).

Par ailleurs, il est intéressant de noter une atteinte majoritairement rostrale, aussi bien en ce qui concerne l'os maxillaire que l'os mandibulaire. En effet, 50 à 70 % des carcinomes épidermoïdes non amygdaliens mandibulaires se situent au niveau rostral, et 40 à 50 % des carcinomes maxillaires sont également rostraux (Schwartz *et al.*, 1991) (Carpenter *et al.*, 1993).

Le pronostic n'est cependant pas différent entre les deux localisations, si ce n'est que les tumeurs caudales peuvent être plus difficiles à déceler et réséquer avec des marges larges

(Fulton *et al.*, 2013). Un exemple de carcinome épidermoïde buccal caudal est présenté sur la figure 1 ci-dessous.

Figure 1 : Carcinome épidermoïde localisé en partie caudale de la mandibule droite



(Grier et Mayer, 2007)

Il est important de constater également, que même si la localisation linguale est rare (cf Tableau 3), le carcinome épidermoïde est le type de tumeur linguale le plus fréquent chez le chien. Il représente 30 à 50 % des cas de tumeurs linguales (Syricle *et al.*, 2008) (Culp *et al.*, 2013). Certaines races sont également prédisposées, notamment celles au pelage clair, comme le Samoyède, le caniche ou le labrador. Les femelles semblent également prédisposées (Dennis *et al.*, 2006).

5.2) Aspects macroscopiques

Les caractéristiques macroscopiques du carcinome épidermoïde buccal canin, du stade débutant au stade avancé, sont regroupées dans le tableau 4 ci-après.

Le carcinome non amygdalien est une tumeur agressive localement, pouvant entraîner la destruction des structures parodontales et donc le déchaussement des dents. Une invasion osseuse mandibulaire ou maxillaire est fréquente, avec stimulation ostéoclastique et érosion osseuse concomitante à l'évolution tumorale (Grier et Mayer, 2007). De plus, certains de ces carcinomes entourant les carnassières vont s'étendre au palais et rendre difficile l'évaluation de l'origine de la tumeur : palais dur ou gencive ?

Une extension tumorale périorbitaire ou dans la cavité nasale est possible dans les deux types de carcinome épidermoïde, mais l'atteinte doit être sévère et doit avoir évolué sur une longue période (Mestrinho *et al.*, 2012).

Tableau 4 : Caractéristiques macroscopiques du carcinome épidermoïde buccal chez le chien

	Stade débutant	Évolution	Apparence et consistance	Taille	Extension locale
Carcinome épidermoïde amygdalien	. Rarement détecté . Discrète lésion granulaire à la surface de l'amygdale	Tissu tumoral envahissant toute la fosse amygdalienne	. Rose ou grisâtre . Ferme, friable . Lésion ulcérée, sanglante, térébrante ou exophytique (en forme de chou-fleur)	< 4 cm (87 % des cas)	. Pharynx caudal . Palais mou . Racine de la langue . Os mandibulaire ou maxillaire
Carcinome épidermoïde non amygdalien (gencives)	Masses nodulaires roses pâles (0,5 à 1 cm de diamètre)	Masses charnues plus imposantes	. Rose pâle . Ferme, friable . Ulcération possible, nécrose, lésion sanglante	< 4 cm (75 % des cas)	. Palais dur . Perte de dents . Os mandibulaire ou maxillaire

(Meuten, 2002) (Magnol *et al.*, 2001) (Withrow *et al.*, 2013)

L'ulcération observée à la fois pour les carcinomes amygdaliens et non amygdaliens est souvent exacerbée par une surinfection secondaire. Un exemple de carcinome épidermoïde maxillaire ulcéré et nécrosé est présenté sur la figure 2 ci-dessous.

Figure 2 : Carcinome épidermoïde gingival nécrosé et ulcéré



(Kühnel et Kessler, 2014)

Les carcinomes épidermoïdes linguaux sont le plus souvent symétriques bilatéralement et variables en taille, de moins de 2 cm de diamètre, à plus de 4 cm (Carpenter

et al., 1993). On peut séparer la localisation des carcinomes linguaux en 3 parties : la partie linguale ventrale (25 % des cas), la linguale dorsale (25 % des cas), ou toute l'épaisseur de la langue (50 % des cas) (Beck *et al.*, 1986). Cette dernière localisation serait due à la fonctionnalité de l'organe, qui par ses nombreux mouvements entraîneraient un drainage lymphatique accrue et donc une atteinte globale.

Les carcinomes épidermoïdes situés sur les lèvres ou sur le reste de la muqueuse buccale se présentent plus sous la forme de plaques ulcérées à croissance relativement lente (Meuten, 2002).

5.3) Comportement biologique

Le carcinome épidermoïde est un cancer buccal dont l'agressivité dépend de sa localisation, comme nous l'indique le tableau 5 ci-dessous, rassemblant les informations concernant les évolutions locale et métastatique des deux types de carcinomes épidermoïdes buccaux.

Tableau 5 : Évolution locale et comportement métastatique des carcinomes épidermoïdes buccaux du chien

	Évolution locale	Métastases locorégionales	Métastases à distance
Carcinome épidermoïde amygdalien	. Extension locale progressive, invasion osseuse possible	. Rapides et fréquentes (73 à 96 %) . NL rétropharyngien ipsilatéral puis controlatéral . Atteinte éventuelle de tous les NL de la région cervicale	. Fréquentes (25 à 63 %) . Poumons , foie, rate . Atteinte éventuelle péricarde, myocarde, rein, os
Carcinome épidermoïde non amygdalien (gencives)	. Très agressif : invasion osseuse fréquente (66 à 77 %)	. Rares (5 à 14 %) . En général NL ipsilatéraux	. Rares (3 à 36 %) . Poumons , foie, rate . Atteinte éventuelle des os

(Brodey, 1970) (Kosovsky *et al.*, 1991) (Magnol *et al.*, 2001) (Withrow *et al.*, 2013)

Plus le carcinome est situé en partie rostrale de la cavité buccale, plus la vitesse d'apparition et le taux de métastases seront faibles. En revanche, les carcinomes épidermoïdes amygdaliens, ou situés en région caudale de la langue ou du pharynx, présentent une dissémination locorégionale et systémique précoce et fréquente.

Deux hypothèses principales ont été émises quant à cette différence de comportement métastatique : soit les carcinomes non amygdaliens ont un caractère moins malin que les amygdaliens, ou alors le drainage lymphatique est différent, plus restreint dans les gencives qu'au niveau des amygdales (Meuten, 2002).

Il existe peu de rapports rendant compte de métastases osseuses à distance d'un carcinome épidermoïde buccal chez le chien. Les études réalisées mettent en évidence un nombre faible de métastases osseuses et localisées à 75 % au niveau des côtes (Brodey *et al.*, 1966) (Clarke *et al.*, 2011).

Les carcinomes épidermoïdes touchant les lèvres et le reste de la muqueuse buccale ont un potentiel métastatique faible (Meuten, 2002).

II) MÉTHODES DIAGNOSTIQUES

Le diagnostic d'un carcinome épidermoïde amygdalien ou non amygdalien se base sur l'épidémiologie de l'animal, l'observation de signes cliniques particuliers, et des examens complémentaires utilisés dans le but d'objectiver la nature de la tumeur et son grade histologique. Par la suite, d'autres examens permettront d'évaluer son expansion locorégionale et à distance afin d'identifier le stade clinique de l'animal selon une classification précise.

1) Nature de la tumeur

1.1) Cytologie

L'examen cytologique du carcinome épidermoïde buccal n'est pas toujours diagnostic. De par leur localisation, les carcinomes épidermoïdes non amygdaliens sont fréquemment le siège d'inflammation, de surinfection et d'éventuelles nécroses. Les tumeurs buccales sont de manière générale fortement vascularisées et une contamination sanguine importante du prélèvement cytologique peut compromettre sa valeur diagnostique (Withrow *et al.*, 2013). De plus, les tumeurs épithéliales exfolient moins facilement que les tumeurs des cellules rondes (Alleman et Bain, 2000).

Il est recommandé d'effectuer un diagnostic histologique pour obtenir un diagnostic de certitude.

1.2) Histologie

a) Obtention de prélèvements histologiques

Le diagnostic de certitude du carcinome épidermoïde est établi grâce à l'histopathologie. L'obtention de prélèvements destinés à l'examen histologique peut se faire de deux façons : soit par biopsie incisionnelle large de la lésion sous anesthésie générale, soit par envoi de la pièce d'exérèse chirurgicale.

Les tumeurs buccales de façon globale sont en général bien vascularisées, et une bonne technique d'hémostase doit être envisagée avant une biopsie ou une chirurgie.

L'électrocoagulation est une bonne technique d'hémostase, mais elle doit être envisagée après incision au scalpel, ou biopsie au trocart, afin de ne pas altérer l'échantillon (Withrow *et al.*, 2013).

Afin d'éviter la dissémination des cellules tumorales dans des tissus sains, la biopsie devra toujours être réalisée à partir de l'intérieur de la cavité buccale.

Il est conseillé de toujours réaliser une biopsie incisionnelle diagnostique avant d'envisager une chirurgie, les cancers buccaux ayant des comportements biologiques et des pronostics différents. Une résection chirurgicale à but thérapeutique des petites masses situées notamment sur la muqueuse labiale peut être envisagée pour poser un diagnostic initial. (Withrow *et al.*, 2013).

b) Sous-types histologiques

Il existe différents sous-types histologiques de carcinomes buccaux chez le chien (Nemec *et al.*, 2012) :

- le carcinome épidermoïde conventionnel (82 % des cas),
- le carcinome papillaire (6 %),
- le carcinome basaloïde ou épulis acanthomateux (6 %),
- le carcinome adénosquameux (4 %)
- le carcinome sarcomatoïde (2 %).

Le carcinome épidermoïde conventionnel est le sous-type histologique largement majoritaire. Parmi ce sous-type nous pouvons distinguer 3 degrés de différenciation : bien différencié (48 %), modérément différencié (45 %) et peu différencié (7 %). Les carcinomes conventionnels peu différenciés sont considérés comme localement plus agressifs que leurs homologues bien différenciés.

Il est admis que les patients présentant un carcinome épidermoïde conventionnel bien différencié ont un meilleur pronostic que les patients présentant un sous-type de carcinome buccal rare (comme le carcinome sarcomatoïde), ou peu différencié. Cependant, d'après l'étude de Fulton *et al.* en 2013 sur 31 chiens, le sous-type histologique n'était pas statistiquement associé avec le temps de survie. Une étude supplémentaire avec davantage de cas est nécessaire pour confirmer cette hypothèse.

De la même manière, il est admis notamment chez l'homme, qu'un processus inflammatoire sévère est plus fréquemment présent chez les sous-types histologiques peu différenciés. L'étude de Nemec *et al.* en 2012 et celle de Fulton *et al.* en 2013 ne montrent par contre aucune association entre la sévérité de l'inflammation macroscopique d'un carcinome buccal et son degré de différenciation chez le chien. La présence d'invasion périneurale et/ou lymphovasculaire est en revanche un facteur pronostic négatif, aussi bien sur le temps de survie que sur l'apparition de récurrences locales, même après excision chirurgicale large. Des études supplémentaires sont nécessaires pour préciser la valeur pronostique de ces facteurs.

Il est également supposé que les jeunes chiens (< 12 mois) développent plus fréquemment des sous-types histologiques au comportement biologique globalement plus malin (agressivité locale plus importante et dissémination à distance plus précoce). Le carcinome épidermoïde papillaire fait partie de ces sous-types histologiques.

Différentes études se contredisent quant à la prédisposition des jeunes, voire très jeunes animaux au développement du sous-type histologique papillaire :

- une étude réalisée en 1988 par Ogilvie *et al.* décrit trois cas de carcinome épidermoïde papillaire chez trois jeunes chiots (< 5 mois). Une prédisposition des jeunes animaux au développement du sous-type histologique papillaire est donc suspectée ;
- cependant, une étude réalisée sur 12 chiens présentant un carcinome épidermoïde papillaire entre 1990 et 2012 a démontré que la majorité des individus avaient un âge supérieur à 6 ans (75 %) (Nemec *et al.*, 2014) ;
- enfin, aucun des 11 cas (< 12 mois) de carcinome épidermoïde buccal de l'étude de Schmidt *et al.* publiée en 2010 présentait le sous-type histologique papillaire.

L'ensemble des sous-types histologiques du carcinome buccal se localisent préférentiellement sur les gencives chez le chien (71 % selon Nemec *et al.*, 2012). Les carcinomes épidermoïdes histologiquement bien différenciés, et donc moins agressifs, sont plus fréquemment retrouvés sur la langue et les muqueuses labiales/buccales (58 %).

2) Bilan d'extension

Une fois que le diagnostic tumoral a été établi, ou qu'une forte suspicion a été posée, un bilan d'extension doit être réalisé. Celui-ci a pour but de décrire le plus précisément possible l'envahissement local de la tumeur, et de déterminer la présence ou l'absence de métastases locorégionales ou à distance. Ceci permettra d'établir le stade clinique de l'animal, son pronostic et de proposer aux propriétaires le plan thérapeutique le plus adapté.

2.1) Local

La première partie du bilan d'extension local réside en un examen clinique rigoureux, s'il le faut sous sédation ou anesthésie générale, notamment pour les carcinomes épidermoïdes situés en région buccale caudale. Comme nous l'avons vu précédemment, les carcinomes épidermoïdes, en particulier ceux situés sur les gencives, envahissent fréquemment l'os sous-jacent, induisant une ostéolyse parfois très sévère. Des examens complémentaires d'imagerie (radiographie et/ou tomodensitométrie) sont essentiels pour se rendre compte de la localisation précise de la tumeur et de son étendue microscopique (Kosovsky *et al.*, 1991) (Magnol *et al.*, 2001) (Withrow *et al.*, 2013). Ceci conditionnera la possibilité d'une éventuelle intervention chirurgicale ainsi que la probabilité d'obtention de marges d'exérèses saines. L'évaluation de l'expansion locale de la tumeur est également essentielle afin d'envisager une radiothérapie la plus ciblée possible.

Selon White *et al.* (1985) l'observation d'invasion osseuse est en plus un facteur pronostic négatif concernant les carcinomes épidermoïdes non amygdaliens.

a) Examen radiographique

L'examen radiographique est utile si l'on veut connaître plus précisément la localisation du carcinome épidermoïde au sein de la cavité buccale et son étendue microscopique. Le problème majeur de cet examen est la superposition des structures de par la représentation 2D des images obtenues (Withrow *et al.*, 2013). De plus, les lésions des tissus mous ne sont pas toujours faciles à visualiser avec cet examen.

Plusieurs incidences radiographiques sont à effectuer si l'on veut contrecarrer l'effet néfaste de la superposition des structures (Ettinger *et al.*, 2010) :

- les incidences obliques latérales droite et gauche permettant la visualisation des hémimandibules et maxillaires,
- l'incidence ventro-dorsale pour l'évaluation de la mandibule rostrale,
- l'incidence dorso-ventrale pour évaluer les lésions maxillaires.

Les lésions observées sont dans la majorité des cas une ostéolyse, un remaniement osseux, une réaction périostée et d'éventuelles calcifications intra-lésionnelles (Withrow *et al.*, 2013). Certaines lésions osseuses ne sont pas toujours visibles à la radiographie, ce qui en fait un examen utile, mais insuffisant pour exclure de manière certaine une infiltration osseuse.

b) Examen tomodensitométrie

L'examen tomodensitométrie, ou scanner, permet d'éliminer les images de superposition. C'est un examen beaucoup plus sensible que l'examen radiographique. Alors que les changements osseux suite à l'extension d'un cancer buccal ne sont visibles que dans 80 % des cas à l'examen radiographique, 95,2 % de ceux-ci sont par contre objectivables à l'examen tomodensitométrie. L'invasion de structures adjacentes, comme la cavité nasale, les sinus frontaux ou sphénoïdaux, la cavité orbitaire et le nasopharynx est également observée plus efficacement à l'examen tomodensitométrie. En effet, 90,4 % des cas présentant une invasion adjacente sont objectivables au scanner, contre 30 % à l'examen radiographique (Ghirelli *et al.*, 2013).

2.2) Régional

Le bilan d'extension régional a pour but de déceler si les nœuds lymphatiques locorégionaux, c'est-à-dire les nœuds lymphatiques mandibulaires, rétro-pharyngiens et parotidiens dans le cas des cancers buccaux, sont infiltrés par des cellules tumorales.

Seul le nœud lymphatique mandibulaire est physiologiquement palpable, mais les autres le deviennent en cas d'adénomégalie. Dans le cadre d'un bilan d'extension régional rigoureux, tous les nœuds lymphatiques précédemment cités doivent être explorés, au moins par examen échographique et/ou cytologique. En effet, seulement 50 % des métastases locorégionales touchent les nœuds lymphatiques mandibulaires, et la palpation n'est pas un examen très fiable (Herring *et al.*, 2002).

a) Palpation des nœuds lymphatiques régionaux

La palpation des nœuds lymphatiques cervicaux peut être considérée à tort comme une méthode de choix pour la détection de métastases locorégionales.

En effet, une adénomégalie en région cervicale n'est pas un signe vraiment fiable d'infiltration tumorale. Dans une étude sur 21 chiens présentant un cancer buccal (carcinome épidermoïde, mélanome ou fibrosarcome), 11 adénomégalias mandibulaires ont été relevées par palpation. Parmi ces cas-là, seuls 17 % ont démontré une infiltration tumorale à l'histologie, et 7,4 % présentaient des métastases thoraciques (Herring *et al.*, 2002). Dans la plupart des cas, ces adénomégalias palpables sont réactionnelles.

b) Évaluation cytologique

La cytoponction des nœuds lymphatiques cervicaux permet d'améliorer la détection de métastases locorégionales de cancers buccaux (Langenbach *et al.*, 2001).

Cependant cet examen n'est pas parfait, et les études ne sont pas toutes d'accord sur les caractéristiques statistiques de ce test diagnostic.

- Dans l'étude de Herring *et al.* publiée en 2002, 90 % des nœuds lymphatiques diagnostiqués comme infiltrés par du tissu tumoral à l'histologie, l'ont également été à la cytologie. La sensibilité de la cytoponction dans cette étude était de 50 % (valeur prédictive positive de 50 %) et la spécificité de 95 % (valeur prédictive négative de 95 %). De plus, parmi les nœuds lymphatiques avec adénomégalie palpable, et ayant bénéficié d'une cytoponction (11 nœuds concernés), 2 sont revenus métastatiques mais seul un des deux cas a présenté des évidences d'infiltration tumorale également à l'histologie, 5 sont revenus réactionnels et l'étaient effectivement, et 3 résultats sont revenus non conclusifs.

- Par contre, dans l'étude de Langenbach *et al.*, publiée en 2001, la cytoponction présentait une sensibilité parfaite (100 %) et une bonne spécificité (96 %), à condition qu'elle soit réalisée dans de bonnes conditions.

c) Évaluation histologique

L'évaluation histologique des nœuds lymphatiques locorégionaux est sujette à controverses. L'analyse histologique par biopsie incisionnelle semble en effet moins sensible (64 %) que la cytoponction (Langenbach *et al.*, 2001). De plus, cette procédure est plus invasive, plus douloureuse et requiert souvent une anesthésie locale voire générale.

Par contre, l'examen histologique devient performant lorsque la totalité du, ou des nœuds lymphatiques à analyser est disponible, c'est-à-dire si ceux-ci sont retirés chirurgicalement. Cette méthode est certes plus invasive que la cytoponction, mais elle permet, en un abord chirurgical, de retirer tous les nœuds lymphatiques ipsilatéraux drainant la région concernée par l'envahissement d'un carcinome épidermoïde buccal (Smith, 1995).

d) L'apport de l'imagerie médicale

Les nœuds lymphatiques cervicaux peuvent également être évalués par trois techniques d'imagerie médicale : l'examen tomodensitométrique, l'imagerie par résonnance magnétique et l'échographie. L'avantage de ces techniques est qu'elles permettent une évaluation de l'ensemble des nœuds lymphatiques de la région (mandibulaires, rétro-pharyngiens et parotidiens), qui ne sont pas toujours facilement palpables et abordables pour une cytoponction ou une biopsie (Burns, 2008)

L'examen tomodensitométrique et l'imagerie par résonnance magnétique permettent une évaluation de la taille, de la symétrie et de l'aspect des nœuds lymphatiques cervicaux (notamment leur homogénéité). Malheureusement, il n'existe pas encore de consensus quant à l'aspect d'un nœud lymphatique infiltré par des cellules tumorales *via* ces techniques (Kneissl et Probst, 2006).

L'échographie est intéressante pour l'évaluation des nœuds lymphatiques cervicaux, car elle est facilement disponible et permet d'examiner des nœuds lymphatiques éventuellement non palpables, comme les rétro-pharyngiens. Des cytoponctions échoguidées sont également réalisables grâce à cette technique. Encore une fois, cet examen permet une estimation de la taille et de l'homogénéité des nœuds lymphatiques locorégionaux, mais aucune étude ne décrit précisément leur aspect lorsqu'ils sont infiltrés par des métastases.

2.3) À distance

Le bilan d'extension à distance a pour mission de déceler la présence d'éventuelles métastases localisées dans d'autres organes. La présence de métastases à distance influe sur le traitement et le pronostic de l'animal. En effet, un chien présentant un carcinome épidermoïde maxillaire qui aurait déjà métastasé dans les poumons, ne sera peut-être pas un candidat idéal pour une chirurgie de maxillectomie assez traumatisante pour le propriétaire. Par contre la possibilité d'un traitement de radiothérapie à visée palliative avec chimiothérapie systémique peut être envisagée dans ce cas-là.

Même si le carcinome épidermoïde non amygdalien présente un risque faible d'extension générale (cf *première partie I*) 5) 5.3)), une recherche de métastases systémiques, et notamment pulmonaires, doit être réalisée avant toute prise en charge thérapeutique. Ceci est d'autant plus vrai si une infiltration tumorale des nœuds lymphatiques locorégionaux a été mise en évidence (Magnol *et al.*, 2001).

a) Hématologie/Biochimie et analyse d'urine

Un bilan sanguin et une analyse d'urine font partie intégrante de tout bilan d'extension chez le chien et le chat. En effet, en plus de déceler un éventuel syndrome paranéoplasique, ils sont essentiels pour avoir une meilleure compréhension de l'état de santé du patient, en vue d'une anesthésie, d'un traitement chirurgical, ou de la mise en place d'un protocole de radiothérapie ou de chimiothérapie.

Les cancers buccaux présentent rarement de syndrome paranéoplasique chez le chien et le chat. Une hypercalcémie a parfois été relevée chez des chats souffrant de cancers buccaux, mais de manière très épisodique (Snyder *et al.*, 2004) (Withrow *et al.*, 2013).

Une étude récente (Sobczyńska *et al.*, 2014) a montré qu'une valeur plasmatique élevée de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) est fréquemment rencontrée en cas de cancer buccal chez le chien, et notamment de carcinome épidermoïde pour lequel les valeurs étaient les plus hautes (jusqu'à 99,19 pg/ml). Tous les résultats ont été obtenus par méthode Elisa sur prélèvement sanguin à partir de trois groupes de chien : un groupe de 17 chiens opérés d'un cancer buccal et dont la nature histologique de la tumeur était connue, un groupe de la même taille mais constitué d'individus ayant développé une tumeur buccale bénigne, et un groupe contrôle. Les valeurs médianes du dosage de VEGF pour chaque groupe sont regroupées dans le tableau 6 ci-dessous. Cet examen est encore peu connu, et des études supplémentaires sont nécessaires pour attester de son utilité auprès des cliniques privées.

Tableau 6 : Valeurs médianes de VEGF dosé par méthode Elisa sur trois groupes de 17 chiens

	Cancers buccaux	Tumeurs buccales bénignes	Groupe contrôle sans tumeur
Valeur médiane de VEGF (pg/ml)	40,64	12,3	11,14

(Sobczyńska *et al.*, 2014)

b) Radiographie et Tomodensitométrie pulmonaires

Le carcinome épidermoïde buccal du chien métastase principalement dans les poumons (Withrow *et al.*, 2013). L'évaluation de ces derniers par examen tomodensitométrique ou radiographique est essentielle lors de tout bilan d'extension.

La radiographie pulmonaire est un examen peu coûteux et disponible chez la grande majorité des vétérinaires. Elle permet la détection de métastases pulmonaires de plus de 7 mm de diamètre, et est un examen fortement spécifique et modérément sensible (Nemanic *et al.*, 2006). Les métastases pulmonaires se présentent le plus souvent sous la forme de lésions nodulaires interstitielles, bien circonscrites. Une image de « lâcher de ballons » peut parfois être visualisée. Cependant, les métastases pulmonaires peuvent prendre un aspect plus diffus, alvéolaire, et se rapprochant davantage d'un patron milliaire (Withrow *et al.*, 2013). Une adénomégalie thoracique est également objectivable à la radiographie. Trois incidences sont recommandées pour contrecarrer l'effet de superposition médiastinale ou une éventuelle atelectasie des lobes pulmonaires : une latérale droite, une latérale gauche et une ventro-dorsale (ou dorso-ventrale).

L'examen tomodensitométrique est beaucoup plus sensible que la radiographie pulmonaire pour ce qui est de l'identification des métastases et adénomégalies thoraciques (Withrow *et al.*, 2013). Il permet la détection de métastases de plus de 1 mm de diamètre (Nemanic *et al.*, 2006), mais est cependant plus dispendieux et moins disponible.

3) Classification TNM et stade clinique

La réalisation d'un bilan d'extension complet permet de classer le carcinome épidermoïde non amygdalien selon le système TNM (Owen, 1980). La classification TNM et les stades cliniques qui en résultent sont présentés dans les tableaux 7 et 8 ci-dessous.

Tableau 7 : Classification TNM des tumeurs buccales du chien, applicable pour le carcinome épidermoïde non amygdalien

Tumeur primitive (T)	Nœuds lymphatiques régionaux (N)	Métastases à distance (M)
T0 : tumeur non visible	N0 : aucune évidence d'envahissement	M0 : absence
T1 : diamètre < 2 cm <i>T1a</i> : absence d'invasion osseuse <i>T1b</i> : invasion osseuse	N1 : adénomégalie ipsilatérale et NL mobiles <i>N1a</i> : histologiquement ou cytologiquement négatif <i>N1b</i> : histologiquement ou cytologiquement positif	
T2 : 2 < diamètre < 4 cm <i>T2a</i> : absence d'invasion osseuse <i>T2b</i> : invasion osseuse	N2 : adénomégalie controlatérale et NL mobiles <i>N2a</i> : histologiquement ou cytologiquement négatif <i>N2b</i> : histologiquement ou cytologiquement positif	M1 : présence
T3 : diamètre > 4 cm <i>T3a</i> : absence d'invasion osseuse <i>T3b</i> : invasion osseuse	N3 : adénomégalie bilatérale et NL fixes <i>N3a</i> : histologiquement ou cytologiquement négatif <i>N3b</i> : histologiquement ou cytologiquement positif	

(Owen, 1980)

Tableau 8 : Les stades cliniques des tumeurs buccales du chien

Stade I	T1	N0, N1a ou N2a	M0
Stade II	T2	N0, N1a ou N2a	M0
Stade III	T3 Tous T	N0, N1a ou N2a N1b	M0
Stade IV	Tous T Tous T	N2b ou N3 Tous N	M0 M1

(Owen, 1980)

Cette classification permet une description précise de l'extension du cancer, au niveau local (T pour Tumeur primitive), régional (N pour nœuds lymphatiques régionaux), et à distance (M pour métastases).

Les stades I et II correspondent à des stades où aucune évidence de dissémination locorégionale ou à distance du cancer n'est objectivable. Les nœuds lymphatiques ipsilatéraux ou controlatéraux peuvent être certes hypertrophiés, mais ils ne sont pas infiltrés par du tissu tumoral. Seule la taille de la tumeur primitive permet de différencier ces deux stades.

Le stade III se subdivise en deux parties :

- soit une infiltration tumorale est présente dans un ou plusieurs nœuds lymphatiques ipsilatéraux, et dans ce cas-là, la taille de la tumeur primitive n'est pas prise en compte,
- soit la tumeur primitive est de taille comprise entre 2 et 4 cm de diamètre et il n'y a pas d'évidence de dissémination locorégionale ou à distance.

Le stade IV correspond à un stade où les nœuds lymphatiques sont hypertrophiés bilatéralement ou infiltrés controlatéralement. Les cas présentant des métastases à distance sont également de stade IV.

La classification TNM est indispensable à utiliser pour chaque cas de cancer buccal, et notamment de carcinome épidermoïde non amygdalien. Celle-ci permet d'établir le plan thérapeutique le plus adapté à chaque patient, et présente une valeur pronostique qu'il est important de prendre en compte (White *et al.*, 1985).

III) PRONOSTIC ET TRAITEMENT

1) Pronostic

Selon l'étude de White *et al.* publiée en 1985, le pronostic des carcinomes épidermoïdes non amygdaliens du chien est corrélé à son degré d'infiltration locale, au stade clinique de l'animal, et à la prise en charge du cancer.

Ainsi, le taux de survie à 1 an de chiens non traités présentant un carcinome épidermoïde non amygdalien est de 0 % (Fulton *et al.*, 2013).

2) Traitement chirurgical

Quatre types de traitements chirurgicaux existent pour le traitement du carcinome épidermoïde non amygdalien chez le chien : l'exérèse intra-lésionnelle, l'exérèse marginale, l'exérèse large et l'exérèse radicale (ou carcinologique).

Dans la plupart des cas une résection osseuse est nécessaire, vu l'extension locale souvent agressive du cancer. Le résultat fonctionnel après mandibulectomie (partielle ou totale), maxillectomie (partielle ou totale) ou orbitectomie est généralement très bon. Des

complications peuvent survenir suite à la déhiscence des plaies ou suite à une chirurgie très large nécessitant le retrait d'une partie du plancher nasal (jetage persistant, fistule oro-nasale, épistaxis). Des difficultés de préhension alimentaire ont également été rapportées.

Des marges macroscopiquement saines d'au moins 2 cm sont nécessaires pour envisager un contrôle local tumoral vraiment efficace (Withrow *et al.*, 2013). Ces marges ne sont pas toujours faciles à obtenir, surtout dans le cas des tumeurs caudales ou des tumeurs s'étendant sur la ligne médiane du palais dur.

La cryochirurgie peut être utilisée pour les lésions de petite taille (< 2 cm) et n'infiltrant pas le tissu osseux sous-jacent. Cette technique ne permet cependant pas un contrôle tumoral optimal et est rarement envisagée.

2.1) L'exérèse intra-lésionnelle

Ce type de technique chirurgicale est seulement à envisager en vue d'un traitement palliatif, lorsque la tumeur est trop gênante pour l'animal, impossible à réséquer entièrement, et que l'animal présente éventuellement des métastases locorégionales ou à distance. Son but est uniquement d'apporter un confort de vie supplémentaire temporaire, en diminuant la taille de la tumeur macroscopique. Lorsque la chirurgie est à visée curative, les autres types d'exérèse sont à envisager (Withrow *et al.*, 2013).

2.2) L'exérèse marginale

L'exérèse marginale consiste en une excision locale, macroscopique de la tumeur. Comme son nom l'indique, lors de ce traitement chirurgical, la tumeur est réséquée de façon marginale, sans volonté réelle de retirer son extension microscopique. Les marges chirurgicales sont donc en général infiltrées par du tissu tumoral suite à la chirurgie.

L'intérêt de ce type de chirurgie est notamment présent dans le cas de carcinome épidermoïde n'ayant pas infiltré l'os sous-jacent. Ainsi, l'exérèse marginale permet de diminuer considérablement la quantité cellulaire tumorale. Le tissu tumoral restant sera par la suite la cible de traitements complémentaires (comme la radiothérapie) qui permettront éventuellement l'assainissement complet de la zone.

2.3) L'exérèse large

L'exérèse large a pour but de réséquer macroscopiquement et microscopiquement le carcinome épidermoïde, avec retrait éventuel de segments osseux (mandibulectomie ou maxillectomie partielle). Les récurrences sont fréquentes si l'exérèse n'est pas suffisamment large (marges > 2 cm), même si un contrôle local par radiothérapie post-opératoire est également réalisé.

Cependant, les techniques actuelles de mandibulectomie/maxillectomie partielle (cf *première partie* III) 2) 2.5)) permettent en général une obtention aisée de marges chirurgicales larges (en tout cas supérieures à 1 cm), et sont souvent indiquées dans le cas du carcinome

épidermoïde non amygdalien qui présente une infiltration osseuse locale dans 66 à 77 % des cas, et qui se situe majoritairement dans la cavité buccale rostrale (Schwartz *et al.*, 1991) (Withrow *et al.*, 2013).

Une résection chirurgicale large augmente le temps de survie et prévient les récurrences locales par rapport à l'exérèse intra-lésionnelle ou marginale (Hoyt et Withrow, 1984) (Kosovosky *et al.*, 1991).

En ce qui concerne le carcinome lingual, l'exérèse chirurgicale est difficile. En effet, l'évolution de la tumeur au sein de l'organe est souvent anarchique, et des marges chirurgicales macroscopiquement saines ne le sont souvent pas. Même avec 2 cm de marges les récurrences locales sont fréquentes (50 % des cas selon Beck *et al.*, 1986).

Trois types de chirurgie existent pour les carcinomes linguaux en fonction des évaluations macroscopique et microscopique de la tumeur : l'excision marginale, la glossectomie partielle ou la glossectomie subtotale. La médiane de survie des chiens présentant un carcinome épidermoïde lingual et traités chirurgicalement est de 216 jours. Celle-ci est significativement plus faible si le carcinome mesure plus de 2 cm de diamètre (Culp *et al.*, 2013).

2.4) L'exérèse radicale

L'exérèse radicale concerne les cas où une mandibulectomie ou maxillectomie totale est réalisée. Avec l'exérèse large, ce sont les traitements curatifs les plus efficaces, économiques et rapides à mettre en œuvre dans le cas des cancers buccaux, et notamment du carcinome épidermoïde non amygdalien, qui présente un potentiel métastatique relativement faible (cf première partie I) 5) 5.3)).

L'exérèse radicale permet le retrait d'un territoire entier de drainage carcinologique. Toute une région potentiellement infiltrée par des embolus tumoraux microscopiques est ainsi retirée. Lorsqu'elle est associée à la résection chirurgicale de nœuds lymphatiques locorégionaux infiltrés, le contrôle du cancer buccal en question n'en est que meilleur. Cependant, l'efficacité réelle d'une telle mesure n'est pas encore prouvée (Smith, 1995).

2.5) Techniques de Mandibulectomie/Maxillectomie

L'étendue de la résection osseuse réalisée *via* ces traitements est décidée selon les résultats du bilan d'extension local. Les sections osseuses au niveau de la mandibule ou de l'os maxillaire sont réalisées entre deux racines dentaires, si possible à plus de 1 cm des marges de la tumeur (idéalement à plus de 2 cm). Si ces dernières sont difficilement identifiables, une résection plus large est indiquée, pouvant aller jusqu'au retrait total de l'os mandibulaire ou maxillaire (Berg et John, 1998).

Ces chirurgies sont très invasives mais en général bien tolérées par l'animal et le propriétaire, qui est le plus souvent satisfait des résultats fonctionnel et esthétique une fois la cicatrisation complétée (85 % des cas) (Fox *et al.*, 1997).

a) Mandibulectomie

Selon l'extension locale du carcinome épidermoïde, plusieurs types de mandibulectomies peuvent être réalisés. Le tableau 9 ci-après regroupe ces différentes techniques chirurgicales envisageables. Lorsque la chirurgie est trop radicale, une chéiloplastie peut être indiquée pour assurer la bonne intégrité de la langue de l'animal, qui serait sinon en permanence extériorisée. Un ptyalisme important en découlerait, entraînant éventuellement des lésions de chéilites de la babine inférieure (Withrow *et al.*, 2013).

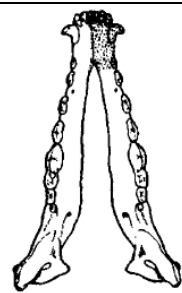
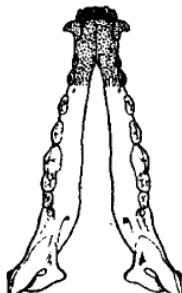
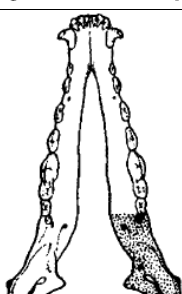
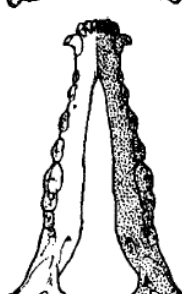
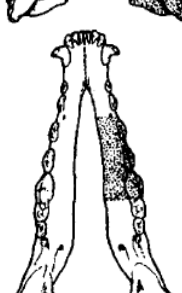
Des alternatives à la mandibulectomie existent, notamment lorsque celle-ci entraîne des problèmes de malocclusion générant d'éventuelles ulcérations du palais dur. En effet, une exérèse de l'os alvéolaire mandibulaire est envisageable chez les chiens de moyenne à grande race, à condition que le canal mandibulaire ne soit pas infiltré.

Les mandibulectomies rostrale et segmentaire peuvent être suffisantes dans le cas de carcinome épidermoïde rostraux ou à extension locale modérée, surtout que ceux-ci présentent, dans la majorité des cas, des résultats fonctionnels et esthétiques excellents.

Il est conseillé d'obtenir des marges chirurgicales d'au moins 2 cm lors de toute mandibulectomie partielle ou totale (Withrow *et al.*, 2013). En effet, lorsque des marges comprises entre 1 et 2 cm sont effectuées, les récurrences locales apparaissent dans 8 à 23 % des cas (Kosovsky *et al.*, 1991) (Schwarz *et al.*, 1991).

Aucune étude ne s'est penchée sur le taux de récurrences après mandibulectomie lorsque les marges sont > 2 cm. En effet, la plupart des travaux relatent les résultats de chirurgies aux marges supérieures à 1 cm. L'obtention de marges d'exérèse > 2 cm est en effet difficilement réalisable et objectivable dans la région buccale où les options de reconstruction sont parfois limitées. Par ailleurs, les études concernées sont relativement anciennes et n'avaient souvent pas accès à des examens d'imagerie très précis, comme l'examen tomodensitométrique, pour évaluer précisément l'étendue microscopique du cancer.

Tableau 9 : Les différentes techniques de mandibulectomie

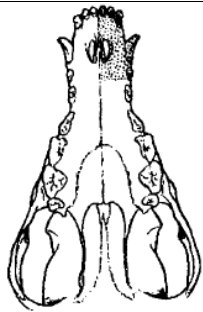
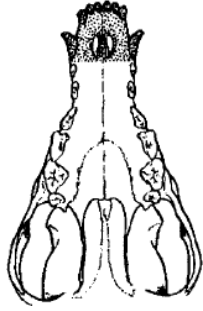
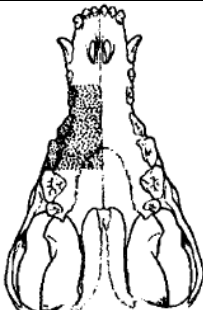
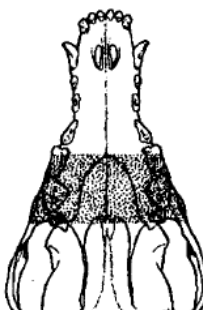
Procédure chirurgicale	Indications	
Mandibulectomie unilatérale rostrale	Lésions tumorales confinées à une hémimandibule rostrale, sans traverser la ligne médiane	
Mandibulectomie bilatérale rostrale	Lésions bilatérales (jusqu'à PM4) incluant la symphyse mandibulaire	
Mandibulectomie d'une branche verticale	Lésions de bas grade histologique limitées à la branche mandibulaire verticale	
Hémimandibulectomie complète unilatérale	Lésions de haut grade, très étendues sur la branche mandibulaire horizontale ou envahissant le canal médullaire	
Mandibulectomie segmentaire	Lésions de bas grade localisées au centre de la branche horizontale et n'envahissant pas le canal médullaire	

(Withrow *et al.*, 2013)

b) Maxillectomie

Différentes techniques chirurgicales existent également concernant la maxillectomie. Elles sont regroupées dans le tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10 : Les différentes techniques de maxillectomie

Procédure chirurgicale	Indications	
Maxillectomie unilatérale rostrale	Lésions tumorales confinées à un seul côté du palais dur	
Maxillectomie bilatérale rostrale	Lésions rostrales bilatérales du palais dur. Importance de garder de la muqueuse buccale viable de chaque côté pour la fermeture	
Maxillectomie partielle latérale	Lésions maxillaires moyennes unilatérales. Résection d'une partie du plancher nasal possible (jusqu'à PM4)	
Maxillectomie partielle bilatérale	Lésions palatines bilatérales (à partir de PM4 incluse), risque élevé de fistules oro-nasales en post-opératoire.	

(Withrow *et al.*, 2013)

La maxillectomie est une technique plus invasive que la mandibulectomie. Elle est fréquemment associée à d'autres procédures chirurgicales comme l'orbitectomie ventrale,

l'exérèse de l'arcade zygomatique ou la résection des cornets nasaux, lorsque le carcinome épidermoïde s'est étendu dans ces structures-là (Wallace *et al.*, 1992).

Il est également conseillé d'obtenir des marges chirurgicales d'au moins 2 cm lors de toute maxillectomie partielle ou totale (Withrow *et al.*, 2013). En effet, lorsque des marges comprises entre 1 et 2 cm sont effectuées, les récurrences locales apparaissent dans 27 à 50 % des cas (Wallace *et al.*, 1992) (Schwarz *et al.*, 1991).

Pour les mêmes raisons que celles évoquées précédemment (cf *première partie* III) 2) 2.5) a)), aucune étude ne s'est penchée sur le taux de récurrences après maxillectomie lorsque les marges sont > 2 cm.

c) Incidents, accidents et complications

Des saignements buccaux importants et une hypotension sont les incidents et accidents les plus fréquents ; surtout lors de maxillectomie caudale (Wallace *et al.*, 1992).

Les complications les plus fréquemment retrouvées sont une déhiscence de plaie, de l'épistaxis, un pyalisme important, un décalage de l'os mandibulaire résiduel avec problèmes de malocclusion, des difficultés de préhension alimentaire (notamment lors de mandibulectomie rostrale bilatérale s'étendant jusqu'à la 2^e prémolaire), la persistance de fistules oro-nasales et une sténose éventuelle des narines en cas de maxillectomie bilatérale rostrale large (jusqu'à PM3) (White *et al.*, 1985) (Schwartz *et al.*, 1991). Des arthrites temporo-mandibulaires ont été objectivées suite à des mandibulectomies partielles. Elles seraient la conséquence d'une instabilité articulaire chronique, qui n'aurait cependant pas de grosses répercussions cliniques (Schwartz *et al.*, 1991).

Une nutrition parentérale à l'aide d'une sonde d'alimentation entérale assistée n'est en général pas nécessaire chez le chien, contrairement au chat.

Les complications précédemment citées sont plus fréquentes lors de mandibulectomie bilatérale rostrale agressive et de maxillectomie partielle latérale ou caudale (Schwartz *et al.*, 1991).

2.6) Pronostic

Le traitement chirurgical est une option thérapeutique essentielle du carcinome épidermoïde non amygdalien chez le chien. En effet, le taux de survie à 1 an varie entre 57 et 93 % pour les cas traités chirurgicalement (en fonction de la technique chirurgicale employée), contre 0 % pour ceux ne bénéficiant d'aucun traitement (White, 1985) (Fulton *et al.*, 2013). Ceci s'explique notamment par le faible potentiel métastatique de ce cancer, malgré une agressivité locale importante (cf *première partie* I) 5) 5.3)) (White, 1985).

Il n'y a pas vraiment de consensus dans la littérature quant à une éventuelle différence de pronostic des carcinomes épidermoïdes non amygdaliens traités par mandibulectomie ou maxillectomie chez le chien.

Ainsi, certaines études (comme celle de Kühnel et Kessler publiée en 2014) ne montrent pas de différence de temps de survie entre une mandibulectomie ou une maxillectomie (qu'elles soient partielle ou totale). En l'absence de métastases et si les marges chirurgicales sont histologiquement saines, la médiane de survie du seul traitement chirurgical est alors de 1320 jours. En revanche, la présence de métastases (locorégionales ou à distance) ou de marges infiltrées sont des facteurs pronostics négatifs du seul traitement chirurgical.

D'autres études plus anciennes nous indiquent que les pronostics entre une mandibulectomie et une maxillectomie sont bien différents.

- Lors de mandibulectomie partielle, le taux de survie à 1 an est de 95 %, et la médiane de survie est de 780 jours (Kosovsky *et al.*, 1991).
- Lors de maxillectomie partielle, le taux de survie à 1 an est cette fois de 57 %, et la médiane de survie de 300 à 570 jours (Schwarz *et al.*, 1991).

Ceci est en partie expliqué par le fait que l'obtention de marges chirurgicales larges est plus difficile dans le cas d'une maxillectomie, à cause de l'extension tumorale possible dans les cavités nasale et orbitaire.

Dans tous les cas, en l'absence de marges saines, les récidives locales sont fréquentes (40 à 100 % des cas), que ce soit au niveau mandibulaire ou maxillaire (Schwartz *et al.*, 1991). Une reprise chirurgicale et/ou de la radiothérapie adjuvante sont alors envisageables.

Si les marges d'exérèse sont saines, un traitement de radiothérapie ou de piroxicam peut également être indiqué pour réduire encore davantage les risques de récidives locales. Des suivis cliniques et par imagerie (dans l'idéal par examen tomodensitométrique) sont conseillés tous les 3 mois pendant 1 an, puis tous les 6 mois. Une chimiothérapie supplémentaire, autre que le piroxicam, n'est par contre pas bénéfique si les marges sont histologiquement saines (Argyle *et al.*, 2008).

3) La Radiothérapie

3.1) Principe

La radiothérapie est une méthode locorégionale de thérapie anti-cancéreuse, faisant appel aux radiations ionisantes. Les photons X (de basse énergie si produits dans des tubes à rayons X, ou de haute énergie si produits dans des accélérateurs de particules), les photons gamma (issus de la désintégration d'un élément radioactif comme le cobalt), et les électrons (produits dans les accélérateurs de particules) permettent l'ionisation des molécules organiques, ce qui aura par la suite des conséquences moléculaires et cellulaires (Withrow *et al.*, 2013).

Les effets produits ne sont pas instantanés. Bien que les effets moléculaires se produisent en général en quelques secondes, les effets tissulaires peuvent mettre des jours à des semaines avant d'être objectivables.

a) Action physico-chimique

Les photons qui frappent la matière biologique créent des ionisations en arrachant des électrons de la couche périphérique des atomes. Ces électrons sont les acteurs du transfert d'énergie à la matière, et c'est ce qu'on appelle l'absorption du rayonnement. Le gray est l'unité de dose absorbée et un gray correspond à un joule absorbé par kg de matière vivante.

Les molécules instables créées par les radiations ionisantes vont ensuite réagir entre elles ou avec d'autres molécules adjacentes. Ceci aboutira à une production importante de radicaux libres qui pourront exercer leurs effets biologiques. Il est important de savoir que l'oxygène est radiosensibilisant (Morris et Dobson, 2001). Ainsi, des tumeurs peu vascularisées, hypoxiques, ou nécrosées sont moins efficacement traitées par radiothérapie.

b) Action biochimique

Les radiations ionisantes, de par la formation de radicaux libres, vont avoir un effet sur trois grands types de molécules (Le Bourgeois *et al.*, 1992) :

- l'ADN, qui se retrouve cassé par endroits, ce qui peut engendrer la mort des cellules ou la perte d'information par mutations successives. Les cellules saines sont plus efficaces à réparer l'ADN lésé que les cellules tumorales,
- les protéines, qui peuvent être séparées en des molécules de poids moléculaire moins important et de conformation modifiée. La plupart des enzymes sont de plus désactivées,
- les glucides et les lipides, ce qui peut engendrer des troubles de perméabilité membranaire.

Ces effets-là, et notamment les lésions engendrées sur l'ADN, vont entraîner la mort cellulaire. Celle-ci peut être immédiate, ou retardée. En effet, une molécule d'ADN lésée va entraîner l'apoptose de la cellule en question au moment de la division cellulaire. La régression tumorale peut donc être retardée par rapport au moment du traitement de radiothérapie, tous comme les effets secondaires négatifs de celle-ci sur les tissus sains, qui peuvent mettre un certain à être objectivables (Le Bourgeois *et al.*, 1992) (Withrow *et al.*, 2013).

Les tumeurs radiosensibles sont des tissus à renouvellement rapide, d'où l'intérêt de la radiothérapie qui permet une régression tumorale rapidement objectivable. Cependant, certains tissus sains présentent également un renouvellement rapide et seront le siège de réactions secondaires précoces que l'on cherche à limiter.

c) Dose

La dose administrée lors d'un traitement de radiothérapie va être à l'origine des effets physico-chimiques et biochimiques responsables de la mort des cellules. Le but de la radiothérapie est d'obtenir un contrôle tumoral le plus parfait possible, tout en limitant les effets toxiques sur les tissus sains environnants. Le challenge est donc de trouver la dose qui permet à la fois de préserver les tissus sains irradiés, et de détruire les cellules tumorales. Une dose incorrectement évaluée conduit soit à une toxicité exacerbée, soit à une inefficacité du traitement (Withrow *et al.*, 2013).

La dose de contrôle tumoral correspond à la dose nécessaire pour obtenir dans 90 % des cas la stérilisation locale complète de la tumeur. C'est la dose que l'on cherche à obtenir dans tout traitement de radiothérapie. Cette dose est calculée selon trois critères (Moore, 2002) :

- l'aspect de la tumeur (une tumeur bien oxygénée et vascularisée est plus radiosensible qu'une tumeur nécrosée),
- le type histologique (les tumeurs à cellules rondes sont plus radiosensibles),
- le volume tumoral (une tumeur de grande taille nécessitera une quantité d'énergie plus importante pour irradier les cellules en profondeur).

La dose permettant un contrôle tumoral dans 50 % des cas (ou TCD50) est cependant plus fréquemment retrouvée dans la littérature.

Deux autres facteurs sont également très importants à définir avant tout traitement de radiothérapie : le fractionnement de la dose et la durée totale du traitement. En effet, ces deux paramètres sont liés, car bien qu'un fractionnement de la dose de radiothérapie soit essentiel (cf Tableau 11 ci-après), celui-ci doit s'opérer le plus souvent sur des périodes longues. Le traitement s'étale le plus souvent sur plusieurs semaines, en fonction du cas et du protocole de radiothérapie envisagé. Les intérêts et inconvénients de ces deux paramètres essentiels sont donnés dans le tableau 11 ci-après.

Tableau 11 : Intérêts et inconvénients du fractionnement de la dose de radiothérapie et de la durée souvent longue du traitement sur les tissus sains et tumoraux.

		Fractionnement de la dose	Durée importante du traitement
Intérêts	<u>Tissu sain</u>	Limite les risques de réactions tardives en permettant la réparation des lésions cellulaires qui deviendraient létales en s'accumulant	Limite les risques de réactions précoces en permettant la repopulation des cellules saines en cours d'irradiation.
	<u>Tissu tumoral</u>	Réoxygénation et redistribution des cellules tumorales dans le cycle cellulaire les rendant plus radiosensibles pour la prochaine séance	
Inconvénients	<u>Tissu tumoral</u>	Réparations dans une moindre mesure des lésions cellulaires tumorales	Repopulation possible des tumeurs à croissance rapide

(Morris et Dobson, 2001) (Wallace, 2002)

Ces répercussions sur les tissus sains et tumoraux peuvent être retenues selon une règle simple, à toujours respecter avant tout traitement de radiothérapie : la règle des « 4 R » (Réparation, Repopulation, Réoxygénation, Redistribution).

d) Les effets secondaires

La radiothérapie a un effet toxique sur les tissus sains. On distingue les effets précoces (ou aigus), le plus souvent réversibles et touchant les tissus à renouvellement rapide, et les effets tardifs (ou chroniques), irréversibles et touchant les tissus à renouvellement lent. Ces effets secondaires ne surviennent qu'au niveau des zones saines incluses dans le champ de traitement, et dépendent directement de la dose administrée (Morris et Dobson, 2001). Le risque d'apparition d'effets secondaires est plus élevé chez les patients ayant bénéficié préalablement d'un traitement chirurgical (Mestrinho *et al.*, 2012).

Les effets secondaires aigus (ou précoces)

Ces effets secondaires précoces concernent essentiellement les tissus à renouvellement rapide, comme les yeux et la muqueuse oro-pharyngée. Ils surviennent pendant ou peu après le traitement de radiothérapie. Ils disparaissent le plus souvent avec un traitement symptomatique (Withrow *et al.*, 2013).

La mucite buccale est l'effet secondaire aigu le plus fréquemment associé au traitement de radiothérapie externe des tumeurs buccales en général. Cet effet secondaire ne porte en général pas préjudice à la poursuite du traitement de radiothérapie et peut être présent à différents degrés. Un exemple de mucite buccale et linguale suite à un traitement de radiothérapie d'un carcinome épidermoïde mandibulaire caudale est présenté sur la figure 3.

Figure 3 : Exemple de mucite buccale suite à un traitement de radiothérapie externe d'un carcinome épidermoïde non amygdalien



(Grier et Mayer, 2007)

Les autres effets secondaires aigus rapportés comprennent les conjonctivites et kératites, le développement éventuel d'une kérato-conjonctivite sèche, et une alopécie de la face (Laudie-Miller *et al.*, 1995). Les yeux doivent être exclus du champ de radiothérapie dans la mesure du possible. Le cristallin est particulièrement radiosensible et le développement d'une cataracte radioinduite est fréquemment associé à une irradiation excessive de l'œil.

Les effets secondaires chroniques (ou tardifs)

Ceux-ci concernent les tissus radiorésistants, à renouvellement lent (foie, poumons, encéphale, os...). Ils apparaissent en général dans les mois à années suivant le traitement de radiothérapie, et sont difficiles à traiter. Les troubles observés sont d'ordre trophique ou fonctionnel. Peu de ces effets secondaires tardifs sont retrouvés suite au traitement d'un carcinome épidermoïde buccal d'un chien. La fibrose et l'ostéonécrose sont les troubles les plus fréquents (Moore, 2002).

Il est important de garder en tête que l'espérance de vie des chiens est inférieure à celle de l'homme, et que ces effets secondaires tardifs sont beaucoup moins fréquents dans cette espèce.

3.2) Les types de radiothérapie

a) La radiothérapie externe :

Elle permet de délivrer des radiations ionisantes par voie externe. On distingue la radiothérapie par orthovoltage (rayons X de basse énergie, où toute la dose est délivrée à la peau, elle revêt son importance dans le traitement des tumeurs superficielles), la cobalthérapie (rayons gamma de plus haute énergie, issus de la désintégration du cobalt, ce type de radiothérapie présente une activité plus en profondeur que l'orthovoltage), et les accélérateurs de particules (radiothérapie par mégavoltage, grâce à l'utilisation d'électrons ou photons de haute énergie, utile dans le traitement des tumeurs profondes et/ou de grande taille) (Oakes *et al.*, 1993).

L'accélérateur de particule est actuellement la technique de radiothérapie présentant le meilleur rendement en profondeur. Deux types d'énergie sont utilisés : soit il y a émission de photons de haute énergie (5 ou 6 mégavoltages par exemple), soit l'appareil émet des électrons de haute énergie (de 4 à 25 mégavoltages). La différence entre les deux réside dans leur efficacité en profondeur. En effet, les électrons seront plutôt utilisés dans le traitement de tumeurs superficielles, alors que les photons sont davantage indiqués dans le traitement de tumeurs profondes, ces derniers traversant plus facilement l'épaisseur tissulaire. Un exemple d'accélérateur de particules est présenté par la figure 5 ci-dessous.

Figure 5 : Un accélérateur linéaire de particules



(Patrick Devauchelle, MICEN VET)

b) La radiothérapie interstitielle

Elle est aussi appelée curiethérapie. L'irradiation est superficielle. Les sources radioactives sont en effet implantées à l'intérieur (iridium) ou à proximité (césium, radium) de la tumeur (Oakes *et al.*, 1993).

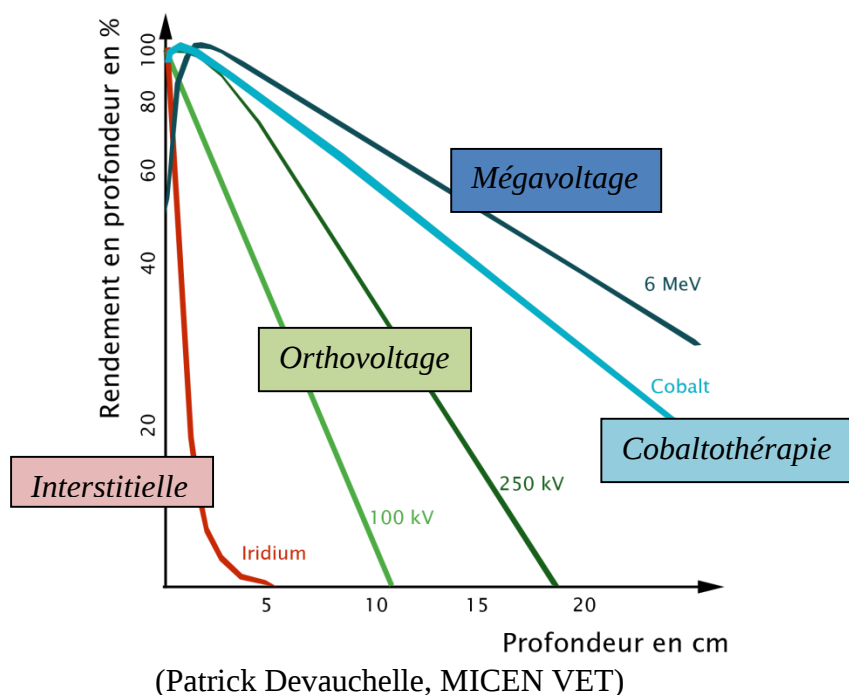
c) La radiothérapie métabolique

Elle consiste en l'injection systémique de produits radioactifs, est en évolution permanente avec désormais l'utilisation d'anticorps monoclonaux qui ciblent directement la tumeur (Oakes *et al.*, 1993).

d) Utilisation pratique

Les différents types de radiothérapie ne présentent pas le même rendement selon la profondeur de la zone irradiée. En effet, comme nous l'indique la figure 4 ci-dessous, toutes les sortes de radiothérapie présentent un rendement maximal (de 100 %) au niveau très superficiel, c'est à dire à la surface de la peau ou de la tumeur, mais peu arrivent à conserver un rendement élevé lorsque la profondeur augmente. L'orthovoltage, la cobaltothérapie et le mégavoltage (c'est-à-dire les accélérateurs de particules) constituent la radiothérapie externe, comme nous l'avons précisé précédemment. Entre ces types de radiothérapie, nous pouvons observer une réelle différence de rendement en profondeur, l'orthovoltage présentant le rendement le plus faible en profondeur, et le mégavoltage le rendement le plus important. On comprend donc que ces radiothérapies n'ont pas les mêmes indications. Une tumeur située en profondeur, ou de très grande taille sera traitée de manière beaucoup plus efficace par mégavoltage plutôt que par orthovoltage. Un accélérateur de particules est donc un atout considérable car il permet de traiter avec efficacité un panel de tumeurs beaucoup plus large qu'avec l'orthovoltage. Ce dernier est d'ailleurs considéré aujourd'hui comme une technique dépassée.

Figure 4 : Le rendement en profondeur des différents types de radiothérapie



Ainsi, actuellement, la radiothérapie externe est majoritairement utilisée. Des protocoles précis sont établis en fonction de chaque processus tumoral et individu (la radiothérapie est en effet un traitement long, incluant une immobilité obligatoire de l'animal, et donc une anesthésie, à chaque séance).

Dans la suite de notre revue bibliographique nous nous focaliserons sur la radiothérapie externe, et notamment les accélérateurs de particules, qui sont aujourd'hui utilisés de manière exclusive en France pour le traitement, par mégavoltage, des carcinomes épidermoïdes non amygdaliens du chien. Ce type de cancer buccal présente en effet une radiosensibilité marquée et semble répondre de façon beaucoup plus importante au mégavoltage qu'à l'orthovoltage, bien qu'une étude soit nécessaire pour appuyer ces hypothèses.

3.3) La dosimétrie

Afin de comprendre ce qu'est la dosimétrie, il est indispensable de définir la notion de volume cible et de volume tumoral, qui doivent être obligatoirement calculés à l'aide d'images tomodensitométriques.

Le volume tumoral représente le volume de la tumeur au sens strict. Le volume cible est lui plus important que le volume tumoral, car il englobe ce dernier, mais aussi les marges tumorales et le volume tissulaire apparemment sain qui sera irrémédiablement irradié de par la superposition des structures. C'est un volume que l'on définit nous même avant le début de la radiothérapie. De plus, ce volume cible peut évoluer au cours des séances à cause de la régression tumorale. Il est important de le recalculer au cours du traitement, aussi souvent que nécessaire.

La dosimétrie est une étape essentielle de tout traitement de radiothérapie. Une fois le protocole établi, la dosimétrie s'intéresse au positionnement de l'animal et de la machine dans l'espace lors des séances, pour avoir 100 % de la dose irradiée sur le volume cible, tout en préservant au maximum les tissus sains avoisinants.

Il existe deux types de dosimétrie : la manuelle et l'informatisée (disponible dans certains accélérateurs de particules).

La dosimétrie manuelle est une technique relativement ancienne encore beaucoup utilisée aujourd'hui pour les tumeurs superficielles, où celle n'avoisinant pas de structures saines très radiosensibles. En effet, les calculs se faisant à la main, l'irradiation est moins précisément projeté sur le volume cible qu'en informatisée. Dans le cas du carcinome épidermoïde non amygdalien, celle-ci est majoritairement utilisée dans le cas de carcinome mandibulaire, ou maxillaire rostral.

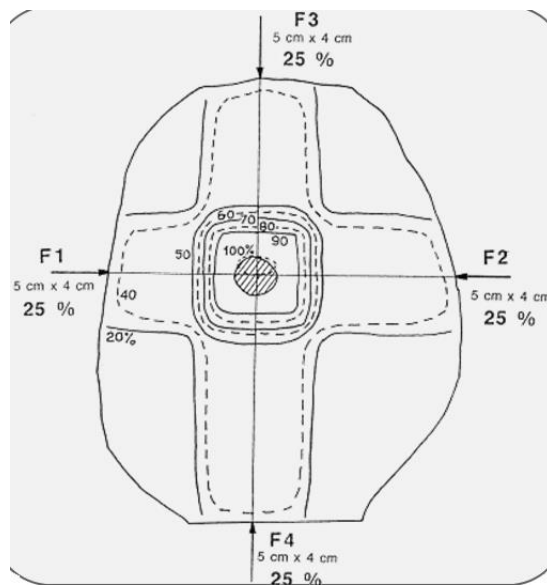
Par contre, dès que la tumeur est proche d'une structure fragile que l'on souhaite irradier le moins possible, et donc concentrer au maximum notre irradiation sur le volume cible, la dosimétrie informatisée est très utile. C'est le cas des carcinomes épidermoïdes situés en région buccale caudale, présentant une extension nasale et/ou orbitaire importante.

Des plombs pour protéger la langue, et des caches-œil sont également utilisés afin d'éviter les risques d'apparition de mucite ou de troubles oculaires indésirables lors du traitement.

Lors de tout traitement de radiothérapie, des champs sont utilisés afin de subdiviser en partie égale l'ensemble de la dose à administrer. Chaque champ délivre la même quantité d'énergie. Par exemple, lors d'un protocole à 1 champ, ce dernier délivrera 100 % de la dose calculée, dans une direction de l'espace. Si l'on utilise 4 champs, ils délivreront chacun 25 % de la dose, dans des directions différentes et complémentaires (en général les champs sont parallèles et regroupés par paires). Cela permet ainsi de délivrer 100 % de la dose au volume cible, tout en répartissant l'irradiation sur tout le pourtour de la tumeur. Cela permet également de préserver les tissus sains qui ne subissent pas la totalité de la dose à un seul endroit précis. La taille des champs utilisés varie en fonction de la taille du chien et de la tumeur à traiter.

Lors du calcul de la dosimétrie, des isozones sont tracés, rendant compte du pourcentage de la dose de radiothérapie administré sur les structures avoisinantes de la tumeur irradiée. Un exemple de dosimétrie manuelle, sans collimateur, est présenté sur la figure 6 ci-dessous. Quatre champs ont été utilisés dans ce cas-là, chacun délivrant 25 % de la dose totale.

Figure 6 : Exemple de dosimétrie manuelle avec utilisation de 4 champs

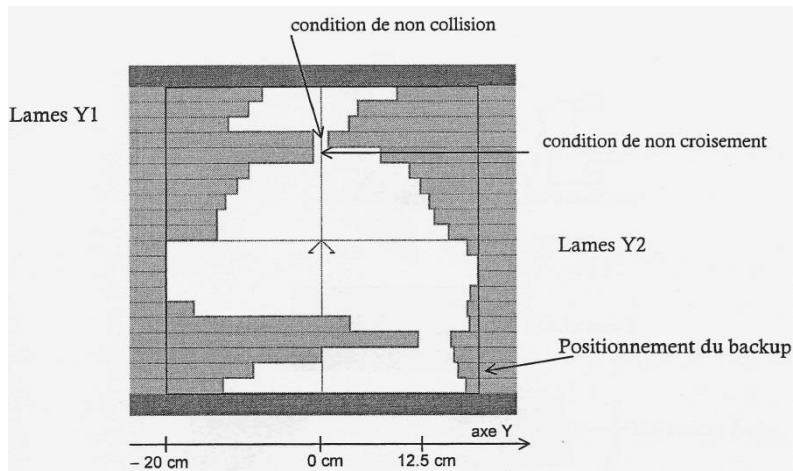


(Patrick Devauchelle, MICEN VET)

La dosimétrie sans collimateur n'est plus utilisée de nos jours car elle présente beaucoup plus de risques de développement d'effets secondaires. Des lames sont utilisées (aussi bien en manuelle qu'en informatisée) afin de rendre le champ d'irradiation plus précis et donc de préserver au maximum l'intégrité des tissus sains. Un exemple de collimateur avec multilames est présenté sur la figure 7. Le champ d'irradiation n'est donc plus carré, mais représente une figure définie selon la dosimétrie établie. Chaque champ a sa propre figure dessinée grâce à l'examen tomodensitométrique réalisé préalablement qui permet une étude

en trois dimensions de la tumeur en question. Plus un champ possède un nombre important de lames, plus précise sera la dosimétrie.

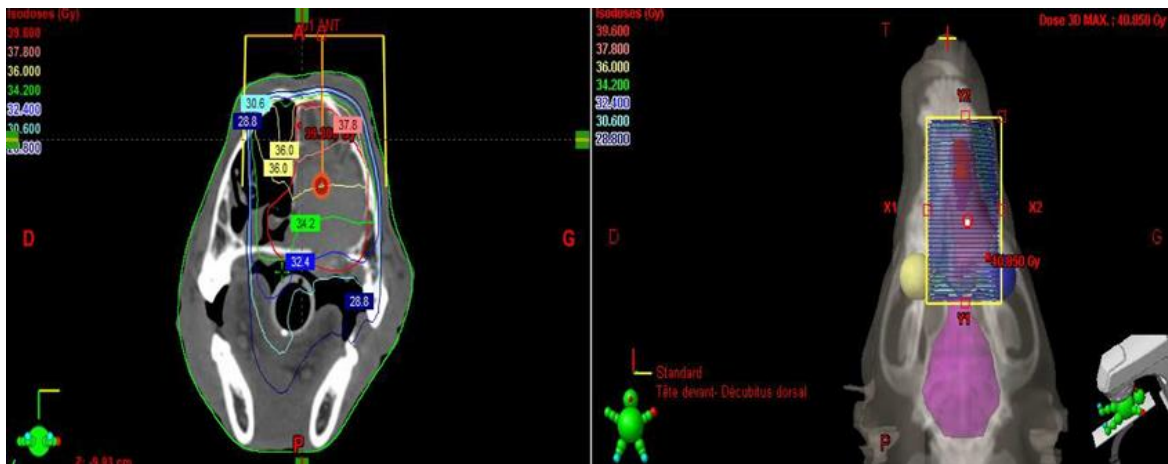
Figure 7 : Exemple de collimateur multilames disposées selon un schéma précis



(Patrick Devauchelle, MICEN VET)

Les figures 8 à 13 présentées ci-après sont des exemples de dosimétrie informatisée sur un carcinome épidermoïde maxillaire gauche présentant une extension orbitaire. Des explications vont suivre chacune de ces figures afin de mieux comprendre le principe de la dosimétrie informatisée.

Figure 8 : Établissement d'une dosimétrie à l'aide d'un champ dorso-ventral et représentation des isozones autour du volume cible



(Patrick Devauchelle, MICEN VET)

Sur la figure 8 ci-dessus, chaque coupe tomodensitométrique est utilisée afin de dessiner le pourtour du volume cible à irradier (en rouge). Sur l'image de droite les deux yeux et l'encéphale sont dessinés à l'aide de trois couleurs différentes (blanc, bleu, violet), indiquant à la machine les structures que l'on souhaite vraiment préserver. La dose totale prévue pour ce traitement de radiothérapie est de 36 Gy (Gray). Chaque isozone est dessinée automatiquement, en fonction du nombre de champs utilisés, de la dose

administrée, et du volume cible défini. Elles sont dessinées en vert, bleu et jaune sur l'image de gauche. Un seul champ est ici utilisé, représenté par un rectangle jaune. Sur l'image de droite, nous pouvons remarquer que ce rectangle est pour l'instant entièrement ouvert, aucunement comblé par les lames du collimateur de l'accélérateur de particules. Tel quel, la dose de radiothérapie serait administrée selon les dimensions du rectangle, et donc une partie de l'œil gauche et de l'encéphale recevrait la totalité de la dose administrée. C'est une fois le volume cible défini, que ces lames s'écarteront pour former le champ d'irradiation voulu (c'est-à-dire celui permettant d'administrer 100 % de la dose prévue sur le volume cible, tout en limitant au maximum l'irradiation des tissus fragiles adjacents).

La figure 9 ci-dessous rend compte de l'avancée des lames du collimateur qui précisent le champ d'irradiation.

Figure 9 : Précision du champ d'irradiation grâce à un collimateur multilames

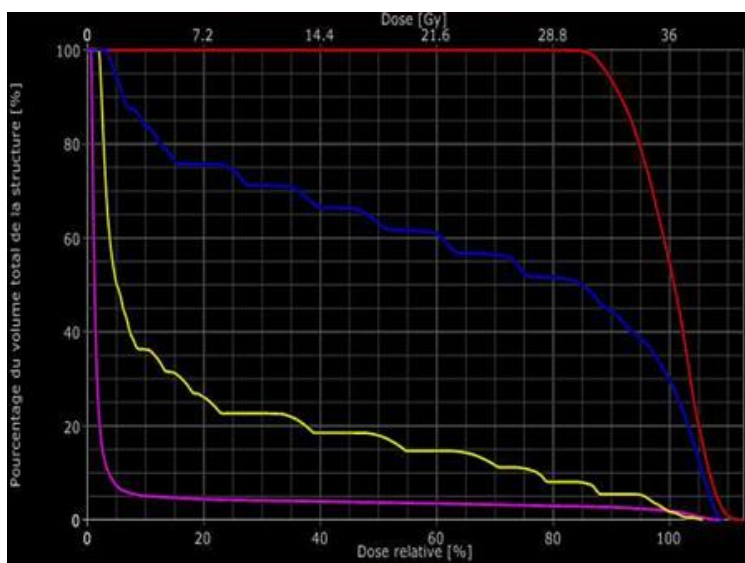


(Patrick Devauchelle, MICEN VET)

Nous pouvons ainsi remarquer que l'œil gauche et l'encéphale sont plus efficacement protégés. Seule une petite partie de ceux-ci est cette fois irradiée.

La figure 10 suivante rend compte de la dose administrée au volume cible, en séparant la dose administrée au volume tumoral et aux structures adjacentes fragiles préalablement définies (œil droit en jaune, gauche en bleu et encéphale en violet).

Figure 10 : Dose totale administrée au volume tumoral et aux structures fragiles appartenant au volume cible



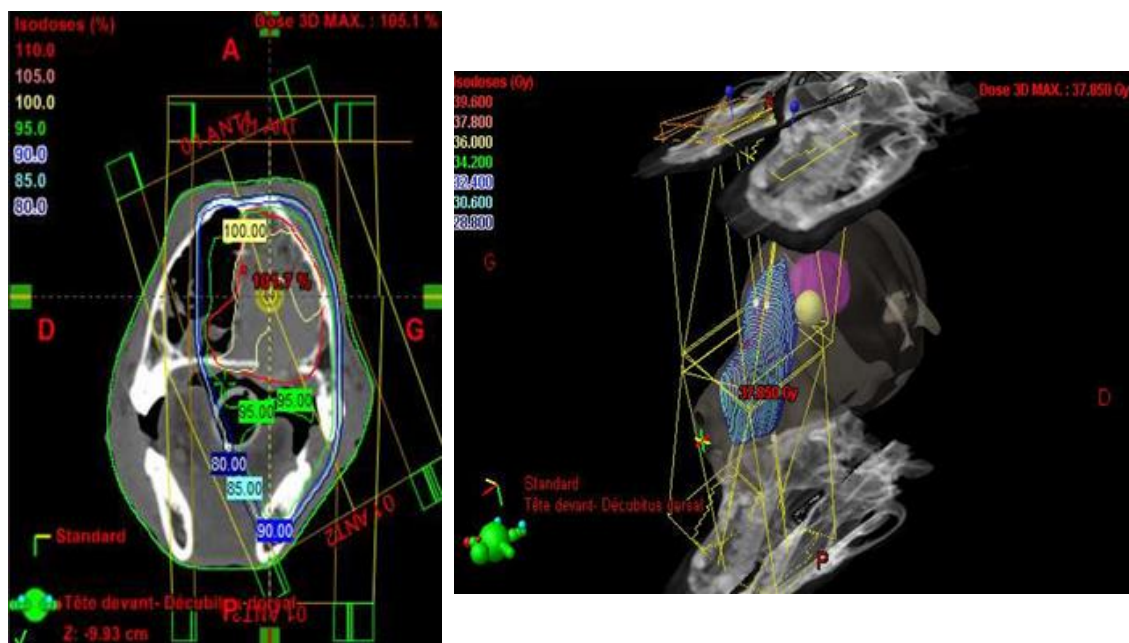
(Patrick Devauchelle, MICEN VET)

Cette courbe est obtenue dans le cas de l'utilisation d'un seul champ dorso-ventral, administrant la totalité de la dose, c'est-à-dire 36 Gy (étalés sur plusieurs séances). Nous pouvons voir sur cette figure, que seulement 50 % du volume tumoral reçoit la totalité de la dose voulue, et que la totalité du volume tumoral (soit 100 %) ne reçoit en fait que 30,6 Gy (ce qui représente 85 % des 36 Gy initialement prévus). De plus, nous remarquons également que les structures fragiles à protéger, sont exposés assez fortement aux radiations, notamment la partie de l'œil gauche présente dans le champ de radiation (en bleue), dont 30 % du volume total reçoit la totalité de la dose prévue. Ceci expose à des risques non négligeables de réactions secondaires indésirables.

L'utilisation de plusieurs champs présente un intérêt considérable car cela permet de cibler plus précisément le volume tumoral, en l'irradiant avec une dose totale semblable, mais subdivisée en des doses plus faibles, sur plusieurs côtés. Cela permet aussi de mieux protéger les tissus radiosensibles qui sont irradiés plus légèrement.

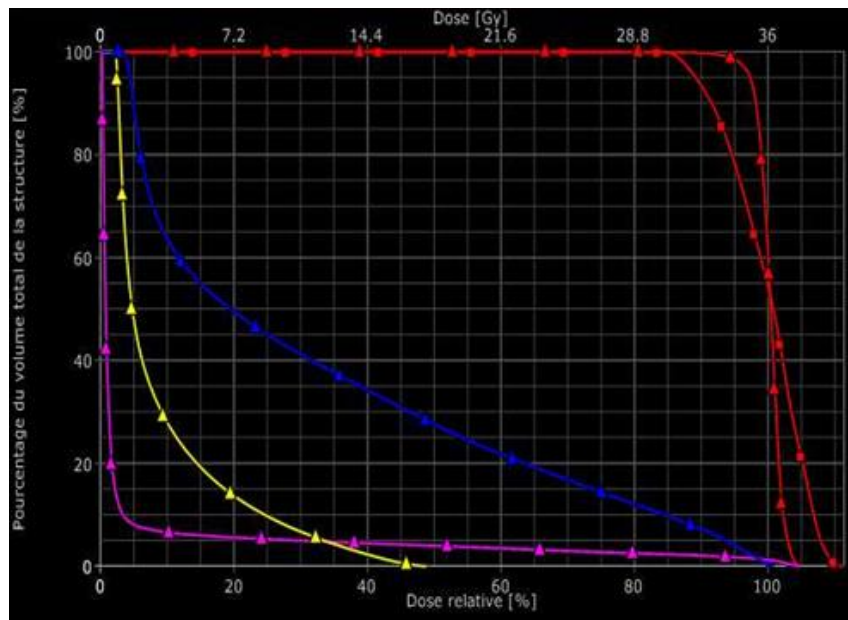
Les figures 11,12 et 13 ci-après rendent compte de ces avantages-là. Si nous reprenons l'exemple précédent en utilisant non pas un seul champ, mais quatre, nous nous rendons compte que le rendement est bien meilleur et que les tissus radiosensibles sont bien plus efficacement protégés. En effet, la totalité du volume tumoral reçoit cette fois-ci 34,2 Gy (soit 95 % de la dose totale). En comparaison avec la courbe précédente, 30 % du volume total de la partie de l'œil gauche irradiée ne reçoit cette fois-ci que 16,2 Gy (et non 36). Ce dernier est protégé beaucoup plus efficacement.

Figures 11 et 12 : Établissement d'une dosimétrie à l'aide de quatre champs d'irradiation et représentation des isozones autour du volume cible



(Patrick Devauchelle, MICEN VET)

Figure 13 : Dose totale administrée au volume tumoral et aux structures fragiles appartenant au volume cible



(Patrick Devauchelle, MICEN VET)

La dosimétrie est donc un outil indispensable à maîtriser avant toute séance de radiothérapie. Une fois que celle-ci est établie, et que le nombre de champs à utiliser est défini, l'animal peut être anesthésié et la séance peut débuter.

3.4) Stratégies thérapeutiques

Face à un carcinome épidermoïde non amygdalien, et plus généralement face à n'importe quelle tumeur radiosensible où une radiothérapie externe est envisagée, la stratégie thérapeutique à adopter dépend de plusieurs facteurs (Devauchelle, 1990) :

- le grade histologique de la tumeur,
- le bilan d'extension local, régional et général,
- le volume cible, les organes critiques environnants, l'engagement du propriétaire (séances de radiothérapie à des timings très précis, anesthésie générale à chaque séance, effets secondaires possibles...).

Une fois ces éléments-là pris en compte, Il est important de décider quel type de stratégie on cherche à adopter. La radiothérapie externe est en effet envisagée soit à visée curative, soit à visée palliative. Les indications et les objectifs de ces deux stratégies différentes sont regroupés dans le tableau 12 ci-dessous.

Tableau 12 : Les indications et objectifs de la radiothérapie à visée curative ou palliative

	Bilan d'extension	Indications	Objectifs
La radiothérapie à visée curative	<u>Négatif</u>	. Tumeur de petite taille, de grade histologique faible, avec absence d'invasion osseuse adjacente	.
	<u>Invasion osseuse locale et éventuellement infiltration tumorale d'un nœud lymphatique régional</u>	. Tumeur entièrement résécable avec obtention de marges chirurgicales saines (> 2 cm) . Résection du nœud lymphatique infiltré ➔ Irradiation des deux sites chirurgicaux	Destruction de l'ensemble des cellules tumorales
La radiothérapie à visée palliative	<u>Invasion osseuse, extension locale agressive</u>	. Tumeur de dimensions ou d'expansion locale trop importante. Envahissement d'organes fragiles n'autorisant pas une résection chirurgicale	Radiothérapie à visée antalgique et cytoréductrice. On cherche à freiner l'évolution du cancer et à en diminuer les symptômes
	<u>Métastases à distance</u>	. Tumeur contrôlable localement mais ayant déjà métastasé	

(Morris et Dobson, 2001) (Moore, 2002)

Le plus souvent, la radiothérapie est un traitement adjuvant à la chirurgie. Elle peut être utilisée en pré-, per-, ou post-opératoire (Devauchelle, 1990).

- . La radiothérapie pré-opératoire : son but est de réduire au maximum le volume tumoral afin d'envisager par la suite une résection chirurgicale.
- . La radiothérapie per-opératoire : celle-ci a pour but d'exposer directement la tumeur résiduelle ou la zone où se trouvait la tumeur à une dose unique élevée de rayons, ce qui réduit l'irradiation des tissus sains et permet une meilleure prévention des récives. Elle est surtout utilisée dans le cas de carcinomes vésicaux ou prostatiques.
- . La radiothérapie post-opératoire : la plus fréquente, elle a pour but le contrôle local de tumeurs récidivantes, après un traitement chirurgical.

Comme mentionné dans le tableau 12 ci-dessus, il est également possible d'irradier des nœuds lymphatiques infiltrés ou leur site d'exérèse si ceux-ci ont été retirés.

3.5) La radiothérapie en pratique vétérinaire

Tout traitement de radiothérapie externe implique la mise en place d'un protocole précis et réfléchi. En effet, après avoir défini la dosimétrie et la dose totale à administrer, il faut déterminer le meilleur plan d'administration et cela passe tout d'abord par définir le but de notre traitement : palliatif ou curatif ?

Le champ d'irradiation est précisé grâce aux méthodes d'imagerie. La dose est fonction de la nature et du grade histologique de la tumeur, et est limitée par la toxicité sur les tissus sains environnants. La durée du traitement et le fractionnement de la dose doivent aussi être définis dès l'élaboration d'un protocole thérapeutique.

a) Méthodologie

Chaque séance de radiothérapie doit suivre une méthodologie rigoureuse afin que la zone tumorale irradiée soit systématiquement la même et que l'efficacité du traitement soit maximale. Pour cela, l'animal doit tout d'abord être anesthésié, l'immobilité totale étant requise lors du traitement. De plus, l'animal doit être replacé exactement de la même manière d'une séance à l'autre. Différentes méthodes de marquage sont utilisées, comme le tatouage, la tonte, ou la photographie des animaux placés. Le positionnement des champs est aussi réalisé en utilisant les repères anatomiques palpables (notamment dans le cas des tumeurs buccales). De l'imagerie portale est disponible dans certains accélérateurs de particules et permet d'objectiver si l'animal est parfaitement positionné par rapport à l'appareil et aux séances précédentes.

Le système d'imagerie portale est positionné sous la table de traitement de radiothérapie (cf Figure 5) et permet, au moyen du faisceau de rayons X issu de l'accélérateur, une visualisation instantanée de l'image du champ d'irradiation. Cette image peut être comparée à une image de référence précédemment validée par le cancérologue en charge du cas. Le contrôle du bon positionnement du patient est obtenu en temps réel et le traitement est ainsi réalisé dans des conditions de sécurité et de qualité optimales.

En médecine humaine, des moules des zones à irradier sont effectués dès la première séance ce qui permet une protection optimale des tissus sains adjacents, tout en laissant visible la zone à irradier.

b) Limites

La radiothérapie est un traitement long, étalé sur plusieurs semaines, et souvent disponible loin du domicile du propriétaire. En effet, seuls trois centres en France proposent de la radiothérapie externe : MICEN VET (94), ONCOVET (59) et EIFFELVET (75). Le centre hospitalier vétérinaire MASSILIA (13), et la clinique ALLIANCE (33) à Bordeaux, proposent uniquement de la radiothérapie interstitielle.

Les protocoles élaborés impliquent le plus souvent des séances de radiothérapie plusieurs fois par semaine, chacune durant au moins deux heures car l'animal traité doit subir une anesthésie. Les dates des séances doivent être suivies à la lettre car elles ont été mises en place dans le cadre d'un protocole précis. Tout retard entraîne potentiellement une réparation et une repopulation du tissu tumoral, alors que toute séance anticipée ne laisse pas le temps aux tissus sains irradiés de récupérer.

L'anesthésie peut également être un stress supplémentaire pour le propriétaire, le risque anesthésique n'étant jamais nul, même pour un animal en forme.

En conclusion, la radiothérapie est un traitement demandant un réel engagement du propriétaire. De plus, c'est un traitement relativement onéreux, et souvent associé à d'autres mesures thérapeutiques, comme la chirurgie, qui présente également un certain coût associé.

c) Les protocoles de radiothérapie

Différents protocoles de radiothérapie sont décrits en médecine vétérinaire. Deux grands types sont utilisés dans le traitement des carcinomes épidermoïdes non amygdaliens chez le chien : les protocoles hyperfractionnés et les protocoles hypofractionnés. Ceux-ci sont explicités dans le tableau 13 ci-après.

Les séances de radiothérapie ne sont pas toujours réparties de cette façon-là, mais le plan de traitement envisagé et la régularité des séances doivent toujours être respectés. L'agenda doit être discuté de manière très précise avec le propriétaire, qui devra souvent faire des concessions pour assurer correctement le traitement de son animal.

Tableau 13 : Les protocoles de radiothérapie utilisés dans le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux du chien

		L	M	M	J	V	S	D	Dose totale
Protocoles hyperfractionnés (Hr)	1	4 Gy	-	4 Gy	-	4 Gy	-	-	~ 4 semaines de traitement : 36 à 48 Gy
	2	3 Gy	3 Gy	3 Gy	3 Gy	3 Gy	-	-	3-4 semaines de traitement : 45 à 60 Gy
	3	3 Gy	-	3 Gy	-	3 Gy	-	-	4-6 semaines de traitement : 36 à 48 Gy
	4	3 Gy		4 Gy		3 Gy			~ 4 semaines de traitement : 40 Gy
	5	2 fois 3,5 Gy	2 fois 3,5 Gy	-	-	-	-	-	2-3 semaines de traitement : 28 à 42 Gy
Protocoles hypofractionnés (Ho)	6	8 Gy	-	-	-	-	-	-	~ 4 semaines de traitement : 32 Gy
	7	6 Gy	-	-	(6 Gy)	-	-	-	3-6 semaines de traitement : 36 Gy

(Ladue-Miller *et al.*, 1995) (Moore, 2002) (Tollett *et al.*, 2016)

Les protocoles hyperfractionnés

- Protocole 1 : c'est le protocole **majoritairement** utilisé. Souvent associé à un traitement chirurgical il permet un bon contrôle tumoral, limite les récives et présente rarement d'effets secondaires tardifs.
- Protocole 2 : ce protocole permet d'augmenter la dose totale administrée pour une durée semblable ou inférieure au protocole précédent. Les effets secondaires tardifs sont cependant plus fréquents. En effet, les séances de radiothérapie sont plus proches les unes des autres, ce qui laisse moins de temps à la réparation cellulaire.
- Protocole 3 : ce dernier est de plus en plus utilisé avec les accélérateurs de particules récents qui permettent une irradiation plus précise de la zone tumorale. Ce protocole conserve un schéma hyperfractionné classique limitant les effets secondaires tardifs, tout en permettant une durée totale de traitement supérieure à 4 semaines et donc une dose totale administrée supérieure au protocole 1.
- Protocole 4 : il est également possible de combiner les protocoles 1 et 3, afin d'aboutir à un protocole hyperfractionné où les séances de 3 et 4 Gy sont alternées.
- Protocole 5 : il s'agit ici d'un protocole fractionné accéléré, ou radiothérapie « flash ». Le but est de réduire la durée totale du traitement en réalisant 2 séances par jour, à 6h d'intervalle, au moins 2 fois par semaine. Ceci permettrait en théorie la réparation de lésions occasionnées sur les tissus sains, mais pas celle des tissus tumoraux qui serait plus tardive. Ce traitement cherche à prévenir les récives tumorales entre deux séances. Le risque d'effets secondaires est cependant important, ce qui le rend peu attractif. De plus, il requiert deux anesthésies dans la même journée, ce qui est un risque supplémentaire pour l'animal.

Les protocoles hypofractionnés

- Protocole 6 : c'est le protocole hypofractionné **le plus utilisé**. Il est seulement utilisé dans le cadre d'un traitement palliatif sur des animaux dont l'espérance de vie est faible. En effet la dose administrée par séance est élevée, et les risques d'apparition d'effets secondaires tardifs sont plus importants.
- Protocole 7 : le principe est semblable au protocole précédent. La dose administrée est un peu plus faible et peut être administrée une ou deux fois par semaine.

Il est intéressant de constater qu'il n'y a pas de différence significative en terme de médiane de survie et contrôle local d'un carcinome épidermoïde non amygdalien chez le chien, entre un protocole hypofractionné (32-48 grays par séances de 8 grays, une fois par semaine) et un protocole hyperfractionné (36 grays par séances de 3 grays, trois fois par semaine) (Kinzel *et al.*, 2003).

3.6) Pronostic

La radiothérapie externe du carcinome épidermoïde non amygdalien peut être utilisée seule ou en complément d'un traitement chirurgical chez le chien.

Le temps de survie médian de la radiothérapie externe varie entre 270 jours (Evans *et al.*, 1988, orthovoltage) et 450 jours (Ladue-Miller *et al.*, 1995, mégavoltage). Le taux de survie à 1 an varie entre 44 à 72 % (White *et al.*, 1985) (Theon *et al.*, 1997). Le taux de récurrence locale est de 40 %, si la radiothérapie est utilisée seule (Ladue-Miller *et al.*, 1995).

Seules les études de Ladue-Miller *et al.* et White *et al.* comportent des individus ayant bénéficié d'un traitement chirurgical antérieur à la radiothérapie.

Certains paramètres sont fortement suspectés d'avoir un impact significatif sur le temps de survie des chiens présentant un carcinome épidermoïde non amygdalien et traités par radiothérapie : la localisation du carcinome au sein de la cavité buccale, l'âge du patient, le développement ou non de récurrences locales au cours du suivi post-traitement, et le stade clinique de l'animal (Evans *et al.*, 1988) (Ladue-Miller *et al.*, 1995) (Theon *et al.*, 1997).

La radiothérapie adjuvante à une procédure chirurgicale présente un bien meilleur pronostic pour les carcinomes épidermoïdes non amygdaliens. En effet, ce sont des cancers localement agressifs, à la radiosensibilité marquée, et au potentiel métastatique faible.

4) La chimiothérapie

Le carcinome épidermoïde non amygdalien présente un potentiel métastatique régional et à distance relativement faible. Le rôle et l'intérêt de la chimiothérapie dans le traitement de ce type de cancer buccal est peu connu. Il est admis que la chimiothérapie est indiquée en cas d'évidence de métastases locorégionales ou à distance, surtout si un traitement chirurgical est également envisagé, mais son impact exact reste méconnu.

Des traitements anti-cyclooxygénase 2 ont montré une certaine efficacité. En effet, cette enzyme est présente dans 60 % des carcinomes épidermoïdes buccaux du chien. Une rémission locale, au moins partielle, est observée dans 18 % des cas traité par du piroxicam à la dose de 0,3 mg/kg. L'extension locale de la tumeur et sa taille sont stables dans 29 % des cas (Schmidt *et al.*, 2001).

La cisplatine peut être utilisée en combinaison avec le piroxicam dans le traitement des carcinomes épidermoïde buccaux du chien. La dose maximale tolérée est de 50 mg/m² en combinaison avec une dose de 0,3 mg/kg de piroxicam par voie orale, une fois par jour. L'administration de la cisplatine se fait par voie intraveineuse, toutes les 3 à 4 semaines. Avec ce protocole, une rémission locale de la tumeur est observée dans 55 % des cas. De plus, la clairance de la cisplatine n'est pas différente si celle-ci est utilisée ou non en association avec le piroxicam (Boria *et al.*, 2004).

Cependant, 40 % des cas traités par association de cisplatine et piroxicam développent des signes de toxicité rénale. Un monitoring régulier de la fonction rénale est indispensable chez tous les animaux traités par cette association de molécules (Boria *et al.*, 2004). La carboplatine peut éventuellement être utilisée à la place de la cisplatine, la toxicité rénale de cette molécule étant moindre. Cependant des études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de ce traitement sur les carcinomes épidermoïdes buccaux du chien.

5) Les associations de traitement

Il est possible d'associer des traitements de radiothérapie palliative et de chimiothérapie. Une des indications est de diminuer de taille un carcinome épidermoïde trop volumineux ou étendue localement, en vue d'un traitement chirurgical ultérieur. Les carcinomes épidermoïdes buccaux ayant métastasé à distance ou dans les nœuds lymphatiques locorégionaux peuvent également être traités par ces associations de traitement (Mestrinho *et al.*, 2012).

Mestrinho *et al.* publient en 2012 le cas d'un Yorkshire Terrier de 12 ans présenté pour un carcinome épidermoïde non amygdalien de stade III, mesurant 4 x 2 cm et considéré comme non opérable (Figure 14). Cet animal a reçu un traitement par radiothérapie (cobaltothérapie, protocole hyperfractionné sur 5 semaines) et chimiothérapie (carboplatine et doxorubicine). Ce traitement a permis une régression de la taille de la tumeur primitive d'au moins 50 % (Figure 15) ce qui a permis de réaliser une exérèse chirurgicale et l'obtention de marges histologiques saines. Cependant, 421 jours après la chirurgie, une récurrence locale, confirmée par histologie, a été observée.

Ce cas souligne d'une part le potentiel intérêt de la radiothérapie et/ou chimiothérapie pré-opératoire afin d'obtenir une cytoréduction permettant une exérèse chirurgicale; d'autre part que la présence de marges histologiquement saines ne permet jamais de présager de l'impossibilité d'observer une récurrence.

Figures 14 et 15 : Aspect macroscopique de la tumeur avant (à gauche) et après (à droite) traitement de chimiothérapie et radiothérapie



(Mestrinho *et al.*, 2012)

DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE

À notre connaissance, seules deux études se sont intéressées au traitement du carcinome épidermoïde non amygdalien par mégavoltage chez le chien : celle de Gillette *et al.*, publiée en 1987, sur 38 chiens traités par radiothérapie seule ou associée avec de l'hyperthermie locale ; et celle de Tollet *et al.*, publiée en 2016, sur 2 chiens ayant suivi un protocole de radiothérapie par mégavoltage à visée palliative. Donc depuis 1987, aucune étude sur un échantillon de taille raisonnable n'a été réalisée concernant le traitement par mégavoltage du carcinome épidermoïde buccal non amygdalien chez le chien.

L'objectif de ce travail est d'estimer le temps de survie médian et les taux de survie à 1, 2 et 3 ans des cas de notre étude, mais également de dégager des expositions d'intérêt qui auraient un impact significatif sur la rapidité de survenue du décès dans notre échantillon. Une exposition d'intérêt est une caractéristique intrinsèque d'un individu (comme l'âge), ou une soumission à un élément, susceptible d'être associée à la rapidité de survenue du décès des chiens de l'étude.

I) MATÉRIEL ET MÉTHODES

1) Animaux

Tous les chiens ayant reçu au moins un traitement de radiothérapie pour un carcinome épidermoïde non amygdalien à MICEN VET entre le 1^{er} janvier 2008 et le 1^{er} mai 2015 ont été recensés à partir de la base de données du centre vétérinaire et des dossiers papiers. La section cancérologie de MICEN VET était anciennement basée à l'École Nationale Vétérinaire de Maisons-Alfort. À partir de janvier 2013, celle-ci a déménagé à Créteil.

Les critères d'inclusion dans notre étude étaient les chiens ayant profité d'un diagnostic histologique, ayant suivi jusqu'au bout leur traitement de radiothérapie par mégavoltage et dont le suivi jusqu'à janvier 2016 était disponible. Les animaux ayant malheureusement manqué certaines séances de radiothérapie, mais dont le protocole était malgré tout jugé complété à la fin du traitement par les vétérinaires en charge du cas, étaient également inclus dans l'étude.

Les critères de non inclusion incluaient les individus dont le protocole de radiothérapie n'était pas disponible, et les animaux n'ayant pas bénéficié d'un bilan d'extension local et à distance, ou si les résultats de ces derniers n'étaient pas disponibles. Les carcinomes épidermoïdes linguaux et amygdaliens étaient également exclus.

Très peu de cas ont profité d'un bilan d'extension régional, par cytoponction des nœuds lymphatiques loco-régionaux. Ce paramètre était trop restrictif pour être un critère d'inclusion dans notre étude.

2) Données collectées

Pour chaque cas, le nom du propriétaire, du vétérinaire traitant et leur numéro de téléphone étaient relevés. Tous les chiens recensés étaient des cas référés dans le but d'une prise en charge d'un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien.

Les dates de toutes les procédures réalisées, aussi bien à MICEN VET que dans d'autres centres vétérinaires impliqués dans la prise en charge ou le diagnostic du carcinome épidermoïde non amygdalien, ont été recueillies.

2.1) Données pré-traitement de radiothérapie

Les données recueillies pour chaque chien étaient l'âge (au moment du diagnostic de la masse orale par le vétérinaire traitant et l'âge au moment du traitement de radiothérapie), la race, le sexe, la présence ou l'absence de pathologies concomitantes (et leur nature), les signes cliniques ayant motivé la consultation chez le vétérinaire traitant, la localisation précise et l'aspect macroscopique de la masse orale, le type de traitement médical instauré en première intention, la présence ou l'absence d'une adénomégalie régionale, les conclusions et commentaires de l'examen histologique (pré, post-opératoire ou réalisé par biopsie sans traitement chirurgical), les résultats d'une éventuelle cytologie ou histologie des nœuds lymphatiques régionaux, les conclusions du bilan d'extension par scanner (local, régional et thoracique) s'il a eu lieu, les résultats d'un éventuel bilan sanguin, le stade clinique de l'animal (cf tableau 7 et 8), le type de traitement chirurgical s'il a eu lieu et le caractère infiltré ou non des marges d'exérèse.

Afin de pouvoir établir un stade clinique à chacun des cas de notre étude, les nœuds lymphatiques locorégionaux n'ayant pas bénéficié d'un examen cytologique ou histologique ont été supposés réactionnels, que ceux-ci présentent ou non une hypertrophie.

Les quatre types de traitements chirurgicaux précédemment décrits (cf *première partie III*) 2)) ont été retrouvés dans notre échantillon. Les marges des chirurgies intra-lésionnelles et marginales étaient infiltrées. Ce traitement était à but palliatif ou curatif si le cancer n'était pas étendu localement et efficacement traitable par radiothérapie post-opératoire.

L'excision était considérée large si la chirurgie avait pour but de réséquer macroscopiquement et microscopiquement le carcinome épidermoïde, avec retrait éventuel de segments osseux (mandibulectomie ou maxillectomie partielle). L'exérèse radicale concerne elle, les cas où une mandibulectomie ou maxillectomie totale a été réalisée.

Pour les deux derniers types de traitement chirurgical, si les marges chirurgicales macroscopiques étaient comprises entre 1 et 2 cm, et qu'aucun examen histologique n'était réalisé, ces dernières étaient considérées comme douteuses. Si les marges étaient strictement supérieures à 2 cm, et qu'aucun examen histologique n'était réalisé, elles étaient considérées comme saines. Dès lors qu'un examen histologique était effectué, son résultat était relevé.

2.2) Données relatives au traitement de radiothérapie

Les données recueillies pour chaque chien étaient le type de radiothérapie (palliative ou curative, cf tableau 12), si celle-ci faisait suite à une chirurgie ou non, la durée du traitement, le type de protocole réalisé, le champ d'irradiation, la dose totale délivrée (en

grays) et des remarques supplémentaires vis-à-vis du déroulement des séances (complications, difficultés anesthésiques...).

Les différents protocoles de radiothérapie envisagés pour les chiens de notre étude sont regroupés dans le tableau 14 ci-dessous. Les protocoles Hr correspondent aux protocoles hyperfractionnés, alors que les protocoles Ho représentent les protocoles hypofractionnés.

Tableau 14 : Protocoles de radiothérapie utilisés à MICEN VET pour le traitement des chiens de notre étude

		L	M	M	J	V	S	D	Dose totale
Protocoles hyperfractionnés	Hr1	3 Gy	-	3 Gy	-	3 Gy	-	-	4 semaines de traitement : 36 Gy
	Hr2	3 Gy	-	4 Gy	-	3 Gy	-	-	4 semaines de traitement : 34 à 38 Gy
Protocoles hypofractionnés	Ho1	8 Gy	-	-	-	-	-	-	5 semaines de traitement : 40 Gy
	Ho2	8 Gy	-	-	-	-	-	-	4 semaines de traitement : 32 Gy

Tous les individus ont reçu un traitement de radiothérapie externe délivré par un accélérateur de particules.

Les animaux présentés pour radiothérapie avant janvier 2013 ont été traités grâce à un accélérateur de particules à l'Orion, permettant également l'émission de photons X de haute énergie (5 MeV), et d'électrons de haute énergie (4 à 25 MeV).

Cependant, depuis le 1^{er} janvier 2013 le centre vétérinaire MICEN VET possède un nouvel accélérateur linéaire de particules (Clinac DMX, Varian Medical Systems) couplé à des accessoires (multilames et imagerie portale) et à un système de planification de traitement 3D (Eclipse, Varian Medical Systems) permettant une dosimétrie informatisée. Cet accélérateur de particules peut émettre une énergie de photons 6 MeV (mégavoltage) et quatre énergies d'électrons (6, 9, 12 et 15 MeV). Tous les chiens traités à partir de janvier 2013 ont profité de cette nouvelle technologie.

Les conditions d'irradiation et la dosimétrie ont été établies à la première séance, en fonction de l'aspect macroscopique de la tumeur et de l'examen tomодensitométrique initial.

L'animal est anesthésié (anesthésie volatile à l'isoflurane après une induction au propofol IV) pour assurer une immobilité totale lors du traitement de radiothérapie, puis est systématiquement placé en décubitus latéral, droit ou gauche en fonction de la localisation de la tumeur sur la mandibule ou l'os maxillaire. La langue et les tissus sains fragiles sont protégés à l'aide de sacs de plomb. La distance source-tumeur dépend de la localisation de cette dernière et de la profondeur du champ d'irradiation.

Le nombre de champs utilisés était défini pour chaque cas, avant le début du protocole, par le cancérologue responsable.

2.3) Données post-traitement de radiothérapie

Les données post-traitement recueillies étaient l'objectivisation de l'efficacité du traitement réalisé (tumeur buccale visible macroscopiquement ou non), la présence d'effets secondaires dus à l'irradiation (mucite, gingivite, conjonctivite, kératite, alopecie de la face...) et la nature d'un éventuel traitement complémentaire immédiatement instauré après la radiothérapie.

Par ailleurs, un suivi des cas a été réalisé en joignant par téléphone les vétérinaires traitant chargés des contrôles réguliers des animaux, ou les propriétaires si nécessaire. Différentes données ont ainsi pu être récoltées, comme la réalisation d'examens complémentaires pertinents suite au traitement de radiothérapie, la date des premiers signes de récurrences ou métastases ainsi que leur moyen de détection, les symptômes associés, la prise en charge proposée par le vétérinaire traitant, la date et la nature d'une éventuelle reprise chirurgicale, la date du dernier contrôle sans anomalie pouvant être reliée au cancer buccal, la date du décès de l'animal et les circonstances de celui-ci (euthanasie, décès lié ou non au cancer buccal...).

Au cours du suivi, lorsqu'aucun examen complémentaire pertinent (c'est-à-dire permettant de détecter précocement d'éventuelles récurrences locales ou métastases) n'était réalisé, et que l'animal ne présentait aucun signe clinique d'éventuelles métastases locorégionales ou à distance (difficultés respiratoires, amaigrissement, abattement, faiblesse), ou de récurrences locales (saignements buccaux, douleur, masse visible), celui-ci était considéré comme indemne.

La cause du décès éventuel d'un individu (par euthanasie ou non) était systématiquement demandée au vétérinaire en charge du cas. Si celle-ci était en lien avec l'extension locale ou à distance du cancer buccal, la méthode diagnostique utilisée par le vétérinaire impliqué était relevée.

2.4) Analyse de survie

Notre étude est une enquête de cohorte dont l'objectif est d'estimer les temps de survie et le taux d'incidence de la survenue du décès au cours du temps d'un échantillon de 32 chiens ayant bénéficié d'un traitement de radiothérapie par mégavoltage pour un carcinome épidermoïde non amygdalien entre le 1^{er} janvier 2008 et le 1^{er} mai 2015, au centre de cancérologie vétérinaire de MICEN VET. De plus, différentes expositions d'intérêt vont également être étudiées afin de tester l'association statistique entre ces expositions d'intérêt et la rapidité de survenue du décès. Une exposition d'intérêt est une exposition dont on cherche à savoir si elle est associée causalement à la rapidité de survenue du décès des chiens présentant un carcinome épidermoïde non amygdalien et traités par mégavoltage, donc dont

on cherche à savoir si elle est un facteur de risque (ou de protection) de rapidité de survenue du décès.

a) Les dates d'intérêt

La date d'entrée (J0) est la date à laquelle l'individu est inclus dans l'étude. Dans notre étude de cohorte, cette date d'entrée correspond, pour chaque individu recensé, à la date de début du premier traitement de radiothérapie (dont le but était le traitement d'un carcinome épidermoïde non amygdalien). Nous rappelons que le recrutement s'est effectué entre le 1^{er} janvier 2008 et le 1^{er} mai 2015, les dates d'entrée devant donc être comprises entre ces dates-là.

En effet, trois chiens de l'étude ont reçu plus d'un traitement de radiothérapie dans leur vie, toujours prodigués par l'équipe du centre de cancérologie de MICEN VET. Pour deux de ces cas, les traitements de radiothérapie concernaient toujours un carcinome non amygdalien. La date d'entrée de ces deux cas-là coïncide avec la date de début de leur premier traitement de radiothérapie, qui est toujours survenu durant la période d'étude. Un de ces trois cas a par contre reçu un traitement de radiothérapie en février 2008 pour un améloblastome acanthomateux. Il a par la suite (toujours au sein de notre période d'étude) reçu un traitement pour un carcinome épidermoïde non amygdalien. La date d'entrée de ce cas-là est donc la date de début du traitement de radiothérapie du carcinome épidermoïde et non de l'améloblastome.

La date d'événement dans notre étude est la date où le décès d'un cas survient.

La date de point est la date de fin de suivi des individus. Dans notre étude, celle-ci est le 10 janvier 2016.

b) Le phénomène de censure

Une censure est un cas recruté dans notre étude mais dont le décès n'a pas été rapporté au cours du suivi. Il peut y avoir deux raisons à cela : soit il y a confirmation que l'animal n'est pas décédé tout le long du suivi (c'est-à-dire jusqu'au 10 janvier 2016), et dans ce cas, la date de censure correspond à la date de point ; soit l'animal a été « perdu de vue », c'est-à-dire que ce dernier n'a pas été suivi jusqu'à la date de point (et ce pour diverses raisons) et que son décès n'a pas été rapporté. La date de censure dans ce dernier cas est la date « de dernières nouvelles », c'est-à-dire la dernière date à laquelle on est sûr que l'animal n'est pas décédé.

Il existe deux types de censures : l'informative et la non informative. Une censure est informative, si elle est en lien avec l'événement étudié, c'est-à-dire la survenue du décès dans notre étude. Si nous prenons notre étude comme exemple, des cas « perdus de vue » l'ont peut-être été si le propriétaire n'est pas revenu en contrôle ou n'a pas donné de nouvelles jugeant que son chien allait beaucoup mieux, ou au contraire que ce dernier allait très mal. Chacune des censures éventuellement identifiées dans notre étude sera classée selon qu'elle soit informative ou non.

c) Temps de survie, individus à risque et fonction de survie $S(t)$

Le temps de survie correspond au délai entre la date de survenue du décès (ou la date de censure) et la date d'entrée dans l'étude.

Un individu est dit à risque dans notre étude, si à un instant t donné (t correspondant au délai depuis J_0) ce dernier n'est pas décédé. Cet individu est à risque de décéder, que ce soit durant le suivi, ou après.

La fonction de survie $S(t)$ est une fonction du temps qui quantifie la proportion estimée d'individus de l'étude n'ayant pas (encore) décédé à l'instant t depuis J_0 . Elle est comprise entre 0 et 1, sachant qu'à $t = 0$ elle vaut forcément 1 car 100 % des individus ne sont pas (encore) décédés à J_0 , sinon ils ne seraient pas inclus dans notre étude. Nous parlerons toujours de proportion estimée d'individus, car à partir d'un certain t , nous ne pourrions pas connaître la vraie valeur de la proportion de chiens n'ayant pas encore décédés, à cause d'éventuelles censures.

d) La méthode de Kaplan-Meier

Cette méthode permet d'estimer la fonction de survie $S(t)$. Celle-ci se déroule en deux temps. Tout d'abord il faut calculer la probabilité de ne pas décéder juste après un temps t_i , sachant que l'on était vivant juste avant t_i . C'est une probabilité conditionnelle. Puis il faut calculer une probabilité globale, cumulée, considérant le fait de ne pas décéder à t_i , ou juste après celui-ci. C'est le produit de toutes les probabilités conditionnelles.

Tous ces calculs vont aboutir à l'élaboration d'une courbe de survie, contenant beaucoup d'informations. Citons notamment la lecture possible du temps de survie médian sur une courbe de Kaplan-Meier. Ce temps est celui au moment duquel la proportion estimée d'individus décédés est de 50 %. Il est bien sûr possible de lire un temps de survie à n'importe quel temps t donné.

Un autre point essentiel est la possibilité de comparaison de courbes de survie de Kaplan-Meier. Ceci nous permet de tester l'association statistique entre une exposition d'intérêt (binaire ou qualitative) et la rapidité de survenue du décès. Le test du logrank est un test statistique nous permettant de savoir si deux courbes de survie sont significativement différentes.

Lorsque plusieurs courbes sont comparées (au moins deux), l'hypothèse nulle testée H_0 est celle de l'égalité des fonctions de survie dans les différents groupes. Le test du χ^2 est utilisé pour infirmer ou confirmer l'hypothèse H_0 , au risque d'erreur α égal à 0,05. Les différences éventuelles relevées seront considérées significatives si le degré de signification p se trouve inférieur à 0,05.

e) Taux d'incidence

Le taux d'incidence d'un événement correspond à la rapidité avec laquelle cet événement survient. La forme d'une courbe de survie Kaplan-Meier nous permet d'apprécier le taux d'incidence de l'événement étudié. Un des avantages des courbes de Kaplan-Meier réside ainsi dans la possibilité de comparer visuellement les incidences de l'événement étudié (c'est-à-dire la rapidité de survenue du décès dans notre étude) entre différents groupes d'intérêt, et ceci simplement en regardant la forme de la courbe obtenue. En effet, plus la pente de la courbe de survie est importante, plus l'événement survient rapidement, donc plus le taux d'incidence est élevé.

2.5) Présentation des résultats

Les résultats de notre étude vont être exprimés de plusieurs façons :

- certaines variables quantitatives (comme l'âge ou le poids des individus), seront utilisées afin de calculer une moyenne dans notre échantillon, qui sera toujours complétée par le calcul de son écart-type associé,
- d'autres variables (quantitatives ou qualitatives) seront ramenées à un schéma binaire (si nous reprenons l'exemple de l'âge, nous avons distingué les individus étant plus âgés que la moyenne d'âge de notre échantillon, de ceux étant moins âgés), ce qui nous permettra de calculer des pourcentages (et dans ce cas des schémas tertiaire ou quaternaire ont également été utilisés, comme pour le stade clinique des individus, allant de I à IV) ou de dessiner des courbes de Kaplan Meier.

En effet, l'objectif de notre étude est de traduire nos résultats sous la forme de courbes de survie utilisées dans le but de connaître les impacts de différentes expositions sur le temps de survie des chiens de notre étude. Chacune des expositions d'intérêt est ainsi ramenée à un schéma binaire (exemple : présence ou absence d'une adénomégalie) afin de dessiner 2 courbes de Kaplan-Meier qui seront ensuite comparées grâce au test du logrank. Le but est de savoir si les 2 courbes dessinées présentent une différence significative en termes de temps de survie.

Les pourcentages donnés ci-après ne présentent pas de décimales et sont arrondis au plus proche, selon les règles usuelles. L'axe des abscisses de l'ensemble des courbes de survie présentées dans un second temps, est systématiquement en jours.

II) RÉSULTATS

1) Résultats généraux

1.1) Description de la population

Au total, 32 chiens présentant un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien ont été inclus dans cette étude. Ces chiens ont tous bénéficié d'un diagnostic histologique de certitude et leur dossier médical était complet. Un bilan d'extension local et à distance, précédant leur traitement de radiothérapie par mégavoltage au centre vétérinaire MICEN VET, a systématiquement été réalisé et les résultats étaient disponibles. Les dates d'entrée, de décès et de censure ont été scrupuleusement notées.

Parmi les 32 cas considérés, 21 sont décédés au cours du suivi, soit 66 % de l'effectif total de l'échantillon. L'ensemble des résultats décrivant notre échantillon est indiqué dans le tableau 15 ci-dessous.

Au total, 13 chiens de grande race et 19 de petite race ont été inclus dans cette étude (respectivement 41 % et 59 % des cas). Les cas de l'étude ont été classés en deux groupes, petite ou grande race, en fonction de leur poids (< 23 kg ou ≥ 23 kg), conformément à la dichotomie réalisée dans une étude antérieure (cf *première partie I*) 1.3)).

La moyenne d'âge de notre échantillon, au moment de la prise en charge par un traitement chirurgical, ou directement par radiothérapie si aucune chirurgie préalable n'était envisagée, est de 9,7 ans.

Tableau 15 : Résultats généraux recueillis sur les 32 cas traités par mégavoltage pour un carcinome épidermoïde non amygdalien à MICEN VET

Résultats généraux	N = 32 cas traités par mégavoltage pour un carcinome épidermoïde non amygdalien à MICEN VET	
	No	%
Moyenne d'âge (années) au moment du diagnostic ⁽¹⁾	9,6 (3,45)	-
Moyenne d'âge (années) au moment de la prise en charge du cas par chirurgie ou radiothérapie	9,7 (3,47)	-
Poids moyen (kg)	18 (14,4)	-
Statut sexuel		
- Mâle castré	5	15
- Mâle entier	14	44
- Femelle stérilisée	7	22
- Femelle entière	6	19
Présence d'autres pathologies au moment du traitement de radiothérapie	9	28
Antécédent de radiothérapie ⁽²⁾	1	3

⁽¹⁾Nombre entre parenthèses : écart-type (déviations standard)

⁽²⁾Pour le traitement d'un améloblastome acanthomateux et non d'un carcinome épidermoïde buccal

Aucune race n'est surreprésentée, le Golden Retriever étant la race la plus souvent retrouvée avec 4 cas (13 % des cas). Parmi les autres races retrouvées dans cette étude nous pouvons citer le Cocker anglais (n = 1), le Caniche abricot (n = 2), le Boxer (n = 1), le Bouvier Bernois (n = 2) ou encore le Labrador (n = 2).

La majeure partie des individus recensés étaient des mâles entiers (44 % des cas), puis le statut sexuel (mâle castré, femelle entière ou stérilisée) était représenté en proportion quasi équivalente (environ 19 % des cas).

Dans notre échantillon, 9 individus présentaient une pathologie concomitante au traitement de radiothérapie (28 %). Le diagnostic de celle-ci a toujours été antérieur et indépendant du diagnostic du carcinome épidermoïde non amygdalien. Seuls 3 animaux de l'étude ont présenté plus d'une pathologie concomitante au traitement. L'endocardiose mitrale était la pathologie la plus fréquemment retrouvée. Les pathologies rencontrées sont regroupées dans le tableau 16 ci-après.

Tableau 16 : Types de pathologie concomitante au traitement de radiothérapie rencontrés chez 9 cas de l'étude

Types de pathologie concomitante au traitement de radiothérapie	N = 9 cas traités par radiothérapie à MICEN VET et présentant une pathologie concomitante au traitement	
	No	%
Syndrome de Cushing	1	11
Sarcome des gaines nerveuses périphériques	1	11
Endocardiose mitrale	3	33
Kératoconjonctivite sèche	1	11
Hémangiome de la cuisse	1	11
Hémangiopéricytome du carpe droit	1	11
Infection urinaire	1	11
Hypothyroïdie	1	11
Antécédent d'améloblastome acanthomateux	2	22

1.2) Données pré-traitement de radiothérapie

Les signes cliniques rencontrés au moment du diagnostic d'une masse buccale étaient une anorexie (n = 1), une douleur à la manipulation de la bouche (n = 7), une déformation faciale (n = 8), des saignements buccaux (n = 2), une prolifération gingivale macroscopiquement visible (n = 1), des difficultés masticatoires (n = 5), des déchaussements dentaires (n = 1), du reverse sneezing (n = 1), du jetage nasal (n = 2) et une exophtalmie (n = 1). Un traitement médical initial sur une longue durée a été instauré chez 4 chiens (13 % des

cas) et consistait le plus souvent en un traitement antibiotique (spiramycine, métronidazole) et/ou corticoïdes (prednisolone).

La taille précise de la tumeur n'a été mesurée que très rarement. Elle ne sera pas prise en compte dans notre étude.

Le reste des résultats des données pré-traitement de radiothérapie sont regroupés dans le tableau 17 ci-après. Les données en gras correspondent à celles où l'information était disponible pour chacun des 32 cas. Les pourcentages sont donc calculés sur un effectif de 32 individus. Les données en italiques sont celles qui concernent une taille d'effectif particulière, relative à chaque catégorie concernée, car soit l'information n'était pas disponible, soit la spécificité recherchée n'était pas présente chez certains individus de l'échantillon.

Par exemple, 28 cas présentaient une lésion inflammée (88 %). Parmi ces cas-là, nous avons différencié les lésions dont l'inflammation était importante, de celles dont l'inflammation était moindre. Le nouvel effectif utilisé pour calculer les pourcentages d'atteinte inflammatoire de la lésion tumorale au sein de cette population est donc de 28 chiens.

Tableau 17 : Résultats des données pré-traitement de radiothérapie des 32 cas de l'étude

Données pré-traitement de radiothérapie		N = 32 cas	
		No	%
Localisation	Mandibulaire Maxillaire	14	44
		18	56
	Rostrale Centrale Caudale	21	66
		23	72
		9	28
	Gingivale Palais dur Labiale	31	97
		9	28
		1	3
Aspects macroscopiques	Lésion inflammée - Inflammation importante - Inflammation moindre	28	88
		14	44
		14	44
	Lésion ulcérée	20	63
Adénomégalie	Présence d'une adénomégalie - Ipsilatérale - Controlatérale - Bilatérale	12	38
		11	92
		0	0
		1	8
Histologie	Pré-opératoire	19	59
	Post-opératoire	15	47
Degré de différenciation histologique	Information disponible - Faible - Modéré - Fort	24	75
		5	21
		12	50
		7	29
Bilan d'extension	Local - Ostéolyse - Extension nasale - Extension orbitaire	32	100
		28	88
		12	38
		3	9
Examen cytologique ou histologique des nœuds lymphatiques locorégionaux	À distance - Métastases pulmonaires	32	100
		1	3
	Au total - NL (Nœud Lymphatique) adénomégalié - NL non adénomégalié	8	25
		7	58
		1	5
Traitement chirurgical	Au total - Intra-lésionnel - Marginal - Large - Radical	25	78
		0	0
		3	12
		19	76
		3	12
Marges d'exérèse	- Saines - Doubteuses - Infiltrées	12	48
		6	24
		7	28
Stades clinique	I	6	19
	II	9	28
	III	15	47
	IV	2	6

➔ Localisation du cancer au sein de la cavité buccale

La localisation du cancer au sein de la cavité buccale a été séparée en trois régions :

- la région rostrale, lorsque les incisives et/ou les canines étaient impliquées,
- la région centrale, si l'atteinte était exclusivement localisée au niveau des prémolaires,
- la région caudale, lorsque la lésion s'étendait au moins aux molaires, et/ou caudalement à celles-ci.

➔ Diagnostic histologique

Un diagnostic histologique a été réalisé chez tous les chiens de l'étude. Celui-ci était réalisé soit en pré-opératoire par biopsie, soit en post-opératoire sur pièce d'exérèse. La conclusion de cet examen histologique était toujours disponible, mais son commentaire ne l'était pas systématiquement. Certaines informations, comme le taux d'invasion périneurale et lymphovasculaire, n'ont pas pu être relevées. De plus, le degré de différenciation cellulaire n'était disponible que chez 24 cas (75 %) et un seul sous-type histologique a été relevé dans notre échantillon : le sous-type carcinome épidermoïde conventionnel.

➔ Bilan d'extension

Un bilan d'extension local et à distance a été réalisé sur tous les animaux de l'échantillon. La grande majorité des carcinomes épidermoïdes recensés (88 %) a présenté une extension locale agressive, avec atteinte de l'os adjacent et ostéolyse. Une extension nasale et orbitaire était également fréquente (respectivement 12 et 9 % des cas). L'extension orbitaire était d'ailleurs toujours associée à une extension nasale. Un seul cas de métastases pulmonaires pré-traitement de radiothérapie a été relevé (3 %).

➔ Cytoponction des nœuds lymphatiques locorégionaux

Une cytoponction des nœuds lymphatiques locorégionaux n'a été que rarement réalisée (25 % des cas). Toutes ces cytoponctions sont revenues réactionnelles, indépendamment du critère hypertrophié ou non du nœud lymphatique ponctionné.

➔ Traitement chirurgical

Un traitement chirurgical précurseur de la radiothérapie a été réalisé chez 78 % des cas. Le tableau 18 suivant rend compte du caractère infiltré, douteux ou sain des marges d'exérèse en fonction du traitement chirurgical entrepris (cf *première partie III*) 2)).

Tableau 18 : Caractéristiques des marges d'exérèse en fonction du traitement chirurgical réalisé

Traitement chirurgical Marges d'exérèse	Intra-lésionnel (n = 0)		Marginal (n = 4)		Large (n = 18)		Radical (n = 3)	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Saines	-		0	0	10	55	2	67
Douteuses	-		0	0	5	28	1	33
Infiltrées	-		4	100	3	17	0	0
$1 \leq x < 2 \text{ cm}^{(1)}$	-		4	100	15	83	0	0
$x \geq 2 \text{ cm}$	-		0	100	3	17	3	100

⁽¹⁾x correspond à la longueur estimée de la marge d'exérèse

Le traitement chirurgical large a systématiquement eu recours à une résection osseuse partielle, mandibulaire ou maxillaire. Malgré de telles précautions, des marges d'exérèse saines (cf *deuxième partie I*) 2) 2.1)) n'ont été obtenues que dans 55 % des cas. La majeure partie des cas présentait en effet une extension locale très importante, avec envahissement fréquent de la cavité nasale et/ou orbitaire rendant l'exérèse complète de la tumeur difficile. D'où l'intérêt du traitement complémentaire par radiothérapie. L'exérèse radicale, avec retrait complet d'un segment osseux (mandibulectomie ou maxillectomie totale), a permis l'obtention de marges chirurgicales saines dans 2/3 des cas. Un cas présentait des marges douteuses après examen histologique. Aucune information concernant un éventuel défaut de prélèvement ou de conservation n'était disponible.

Pour ce qui est de la taille des marges, la totalité des traitements chirurgicaux radicaux ont permis l'obtention de marges de plus de 2 cm de longueur. Avec une exérèse large, la majorité des cas (83 %) ont présenté des marges chirurgicales entre 1 et 2 cm de longueur, contre 17 % présentant des marges de plus de 2 cm de longueur. La longueur des marges était estimée subjectivement en fonction de l'étendue macroscopique et microscopique du cancer, et du traitement chirurgical réalisé. Aucun cas n'a bénéficié d'une mesure objective des marges d'exérèse par le chirurgien concerné.

1.3) Données relatives au traitement de radiothérapie

Les résultats des données relatives au traitement de radiothérapie sont regroupés dans le tableau 19 ci-après. Les données en gras correspondent à celles où l'information était disponible pour chacun des 32 cas. Les pourcentages sont donc calculés sur un effectif de 32 individus. Les données en italiques sont celles qui concernent une taille d'effectif inférieure, pour les mêmes raisons que celles énoncées précédemment (cf *deuxième partie II*) 1) 1.2)).

Tableau 19 : Résultats des données relatives au traitement de radiothérapie

Données relatives au traitement de radiothérapie		N = 32 cas	
		No	%
Stratégie de traitement	Visée palliative	12	38
	- Post-opératoire	5	42
	- Seule	7	58
	Visée curative	20	62
	- Post-opératoire	20	100
	- Seule	0	0
Type d'accélérateur de particules	À l'Orion	23	72
	Clinac DMX	9	28
	- Dosimétrie manuelle	7	78
	- Dosimétrie informatisée	2	22
Protocole	Hyperfractionné⁽¹⁾	29	91
	- Hr1	25	86
	- Hr2	4	14
	Hypofractionné⁽¹⁾	3	9
	- Ho1	2	67
	- Ho2	1	33
Durée moyenne du traitement (jours)⁽²⁾		26 (3,12)	
Dose totale moyenne délivrée (grays)⁽²⁾		36 (3,39)	

⁽¹⁾Cf deuxième partie I) 2) 2.2) pour la description des protocoles de radiothérapie utilisés

⁽²⁾Nombre entre parenthèses : écart-type (déviations standard)

Nous pouvons remarquer qu'une très grande majorité des cas a bénéficié d'un protocole de radiothérapie hyperfractionné. Seuls 9 % des chiens ont reçu un protocole hypofractionné, toujours dans le cadre d'une radiothérapie à visée palliative. La plupart des individus de notre échantillon ont été traités avant janvier 2013, d'où une majorité de traitement de radiothérapie délivrée par un accélérateur de particules à l'Orion. La dosimétrie informatisée n'est disponible qu'avec le nouvel accélérateur de particules Clinac DMX, et n'a été utilisée que dans 2 cas, où le cancer présentait une extension locale importante, à proximité de structures épargnées par le cancer, fortement radiosensibles.

La radiothérapie à visée curative a toujours été envisagée en complément d'un traitement chirurgical dans cette étude. Les champs d'irradiation ont été précisés selon la localisation de la tumeur et le but du traitement. Aucune complication anesthésique n'a été relevée au cours des séances.

Certains cas ont raté une ou deux séances, mais celles-ci ont été rattrapées et le protocole était jugé complété par le vétérinaire en charge à la fin du traitement. Un arrêt du traitement en cours de route n'a été observé que dans un seul cas. L'individu concerné présentait une dégradation importante de son état général et de probables métastases pulmonaires. Ce chien a reçu 27 grays comme dose totale de traitement, au lieu des 36 grays initialement prévus.

1.4) Données post-traitement de radiothérapie

Certaines données ont été collectées directement à la suite du traitement de radiothérapie, alors que d'autres ont été relevées en joignant les vétérinaires traitant ou les propriétaires des chiens de l'étude. Les résultats sont retranscrits dans le tableau 20 ci-dessous.

Tableau 20 : Résultats des données post-traitement de radiothérapie

Données post-traitement de radiothérapie		N = 32 cas	
		No	%
Efficacité du traitement de radiothérapie	Totale ⁽¹⁾	29	91
	Incomplète ⁽²⁾	3	9
Effets secondaires	Aigus	17	53
	- Mucite	8	47
	- Alopecie et irritation cutanée	6	35
	- Fistule oro-nasale	6	35
	Chroniques	1	3
	- Ulcérations buccales	1	100
Traitement complémentaire post-radiothérapie		11	34
	- Anti-inflammatoires non stéroïdiens	6	55
	- Anti-inflammatoires stéroïdiens	4	36
	- Autre molécule de chimiothérapie (paraplatine)	1	9
Reprise chirurgicale		4	13
	- Pour récurrence locale	2	50
	- Pour réduction d'une fistule oro-nasale	2	50
Examens complémentaires post-radiothérapie		19	59
	- Tomodensitométrie locale	10	53
	- Tomodensitométrie thoracique	9	47
	- Radiographies locales	1	5
	- Radiographies thoraciques	6	32
	- Échographie abdominale	1	5
	- Échographie nœuds lymphatiques	1	5
	- Histologie d'une éventuelle récurrence	4	21
	- IRM local	1	5
	- Cytologie/Histologie NL	2	11
Récurrences locales		12	38
Développement de métastases à distance		4	13
Décès		21	66
	- Euthanasie	18	86
	- Lié au cancer buccal	12	57

⁽¹⁾L'efficacité du traitement est dite totale, si la tumeur n'est plus visible macroscopiquement à la fin du protocole de radiothérapie

⁽²⁾L'efficacité du traitement est dite partielle, si la tumeur reste visible macroscopiquement à la fin du protocole de radiothérapie

→ Efficacité du traitement

L'efficacité du traitement de radiothérapie a été totale pour la grande majorité des cas. Les seuls 3 cas où le carcinome épidermoïde était encore visible après le traitement de radiothérapie correspondent aux 3 cas ayant bénéficié d'un protocole hypofractionné, sans chirurgie préalable.

→ Effets secondaires

Plus de la moitié des cas de notre échantillon (en tout 18/32 = 56 % des cas) ont présenté des effets secondaires aigus ou chroniques, essentiellement sous forme de mucite buccale ou de persistance d'une fistule oro-nasale. Néanmoins, les cas ayant présenté une fistule oro-nasale suite au traitement de radiothérapie, ont tous subi une chirurgie maxillaire préalable, qui aurait pu prédisposer ces animaux à cette complication. Il est intéressant de remarquer que 33 % des cas ayant présenté une persistance d'une ou plusieurs fistules oro-nasales suite au traitement de radiothérapie, ont nécessité par la suite une réduction chirurgicale de cette complication.

→ Traitement médical complémentaire à la radiothérapie

Un tiers des cas de l'étude ont bénéficié d'un traitement médical complémentaire immédiatement instauré après la radiothérapie. Celui-ci consistait principalement en la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (Piroxicam, Meloxicam, Firocoxib) qui permettaient de gérer une éventuelle mucite buccale tout en permettant un meilleur contrôle local et à distance du cancer traité. Le nom des traitements complémentaires utilisés n'était malheureusement pas toujours disponible.

→ Reprise chirurgicale

Une reprise chirurgicale a été réalisée chez quatre patients ayant bénéficié d'un traitement chirurgical préalable, et celle-ci pouvait aussi bien être la conséquence d'une récurrence locale (2 cas), que d'une persistance d'une fistule oro-nasale suite au traitement (2 cas).

Il est intéressant de constater que les deux cas ayant nécessité d'une reprise chirurgicale pour récurrence locale du carcinome épidermoïde, avaient préalablement bénéficié d'un traitement chirurgical radical et d'un protocole de radiothérapie hyperfractionné. Seul un des deux cas présentait des marges d'exérèse infiltrées avant le traitement de radiothérapie.

→ Examens complémentaires dans le cadre du suivi post-radiothérapie

Plus de la moitié des chiens de cette étude ont bénéficié d'examens complémentaires post-radiothérapie pertinents (c'est-à-dire permettant de détecter précocement d'éventuelles récurrences locales ou métastases locorégionales ou à distance). L'examen tomodensitométrique local et thoracique est l'examen le plus réalisé au cours du suivi.

Seul un cas a bénéficié d'une échographie abdominale pour détecter d'éventuelles métastases abdominales. Cet examen est d'ailleurs revenu négatif.

→ Récurrences locales

Le tableau 21 ci-après présente la proportion des cas ayant développé une récurrence locale au cours du suivi post radiothérapie en fonction de la longueur estimée des marges chirurgicales

obtenues préalablement. Les cas traités par chirurgie marginale ou intra-lésionnelle ne sont pas inclus dans ce tableau.

Tableau 21 : Proportion de récurrence locale suite au traitement de radiothérapie en fonction de la longueur des marges chirurgicales

Longueur des marges chirurgicales		Récurrence locale	
		No	%
	$1 \leq x < 2 \text{ cm } (n = 15)^{(1)}$	4	27 ⁽²⁾
	$x \geq 2 \text{ cm } (n = 6)$	3	50

⁽¹⁾n est le nombre de cas avec des marges d'exérèse comprises entre 1 et 2 cm ou $\geq$ à 2 cm

⁽²⁾Pourcentage calculé par rapport à n

La moitié des chiens ayant bénéficié de marges supérieures ou égales à 2 cm ont présenté une récurrence locale après le traitement de radiothérapie, alors que seuls 27 % des cas présentant des marges plus courtes suite au traitement chirurgical en ont présenté une. La taille des deux sous-groupes constitués est cependant différente, ce qui rend la comparaison difficile.

→ Métastases à distance

Il est intéressant de constater que 4 cas ont développé des métastases thoraciques après le traitement de radiothérapie. Aucun des individus ayant développé des métastases à distance suite au traitement n'avait profité d'une cytoponction des nœuds lymphatiques locorégionaux, ce qui peut émettre le doute quant à leur intégrité au moment du diagnostic initial.

→ Décès

Au total, 21 chiens de notre étude sont décédés au cours du suivi. Une euthanasie a été réalisée dans la majorité des cas (86 %). Les causes de décès sont regroupées dans le tableau 22 ci-dessous. Elles ont systématiquement été discutées avec le vétérinaire en charge du suivi de l'animal.

Tableau 22 : Causes de décès des 21 chiens décédés de l'étude

	N = 21 cas	
	No	%
Récidives locales	9	43
Métastases pulmonaires et /ou osseuses	4	19
Faiblesse, difficultés locomotrices	4	19
Insuffisance rénale aigue	2	10
Insuffisance cardiaque	1	5
Tumeur gastrique primaire avec ascite	1	5
Pancréatite	1	5

Les récurrences locales et métastases étaient toujours mises en évidence macroscopiquement ou par un examen d'imagerie. Si une récurrence locale était visualisée macroscopiquement, elle était considérée comme tumorale, même si aucun examen histologique de certitude n'était

effectué. En l'absence de pathologie concomitante, l'extension locale et/ou à distance du cancer buccal étaient attribuées à la dégradation éventuelle de l'animal et à la cause de son décès par le vétérinaire en charge du cas.

Par contre, lorsqu'une autre pathologie était suspectée (comme l'insuffisance rénale aigüe), le décès était systématiquement attribué à cette cause, sans recherche d'une éventuelle extension locale ou à distance du cancer.

De la même manière, les 4 cas de décès attribués à l'apparition d'une faiblesse importante et de difficultés locomotrices, n'ont pas fait l'objet de recherches de récurrences locales ou de métastases à distance par des examens complémentaires. Aucune récurrence ou métastase n'avait préalablement été mise en évidence au cours du suivi de ces cas-là. Le décès de ces individus a donc été considéré comme imputable à une autre cause que la récurrence ou l'extension à distance du carcinome buccal.

2) Analyse de survie

Dans cette partie nous allons nous intéresser tout d'abord à la courbe de survie Kaplan-Meier globale de notre étude. Par la suite, nous allons identifier les expositions d'intérêt ayant ou non un impact significatif sur le temps de survie des cas de notre étude. Lorsque le test du logrank a été utilisé, celui-ci l'a toujours été dans le cadre de la comparaison de deux courbes de Kaplan-Meier. Une loi du Chi² à 1 degré de liberté était donc systématiquement utilisée. Les deux courbes comparées étaient significativement différentes, si $p \leq 0,05$, au risque d'erreur $\alpha = 0,05$.

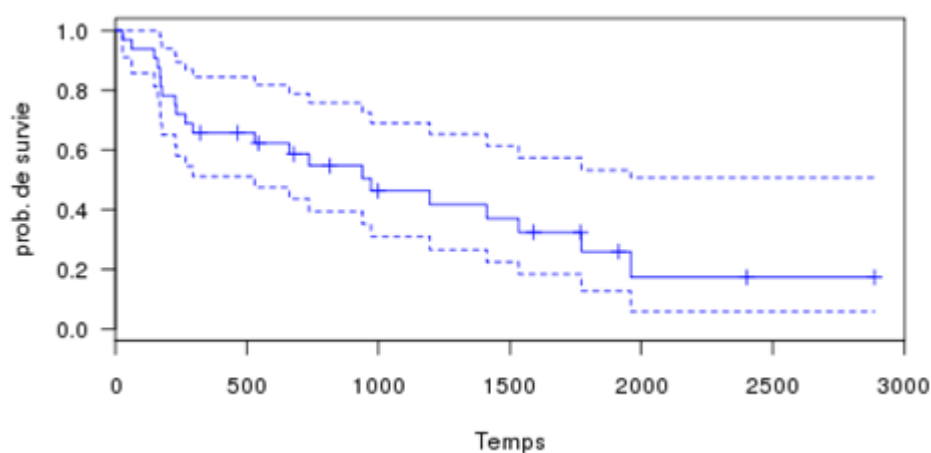
Il est essentiel de retenir la date d'entrée J0 des cas de notre étude, qui correspond à la date de début de traitement de radiothérapie. C'est à partir de cette date-là, que notre analyse de survie débute.

Notre étude comportait en tout 11 censures, soit 34 % des cas. Cependant, tous les cas ont eu un suivi sur une longue période, et aucun des vétérinaires ou propriétaires contactés n'a montré de réticences à prodiguer les informations demandées. Ce qui nous amène à conclure que ces censures sont non informatives, bien que relativement nombreuses (cf *deuxième partie* I) 2) 2.4) b)).

2.1) Courbe de survie globale de l'étude

La figure 16 ci-après estime le temps de survie des 32 chiens de l'étude qui ont bénéficié d'un traitement de radiothérapie pour un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien. Que l'on se place avant ou après janvier 2013, tous les animaux ont reçu une radiothérapie par mégavoltage.

Figure 16 : Courbe de survie Kaplan-Meier estimant le temps de survie de 32 chiens présentant un carcinome épidermoïde non amygdalien traités par mégavoltage au centre vétérinaire MICEN VET



Dans notre échantillon, le temps de survie médian est de 972 jours. Les taux de survie à 1,2 et 3 ans sont respectivement de 66, 59 et 46 %.

L'individu au temps de survie le plus court est un individu non censuré, donc effectivement décédé. Son temps de survie est de 31 jours.

L'individu au temps de survie le plus long (2887 jours) est censuré, donc toujours en vie à la fin de la période de suivi ou lors du dernier contrôle téléphonique ou physique.

Nous allons désormais nous intéresser à la comparaison de courbes de Kaplan-Meier obtenues en créant des groupes constitués d'individus exposés à une condition particulière.

2.2) Expositions relatives à la description de l'échantillon

Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant le temps de survie des chiens de notre étude selon le sexe des individus (mâle *versus* femelle).

Les temps de survie médians, taux de survie à 1,2 et 3 ans, et valeurs du X^2 et p obtenues grâce au test du logrank appliqué à cette exposition d'intérêt (le sexe des individus), sont regroupés dans le tableau 23 ci-dessous.

Tableau 23 : Résultats du test du logrank et valeurs de temps et taux de survie en fonction du sexe des individus de notre étude

		n ⁽¹⁾	TSM ⁽²⁾ (jours)	Taux de survie (%)			Test du logrank	
				1 an	2 ans	3 ans	X ²	p
Sexe	Mâle	19	972	63	57	42	1,5	0,22
	Femelle	13	1196	69	61	52		

⁽¹⁾n = nombre de cas concernés dans notre échantillon initial de 32 individus

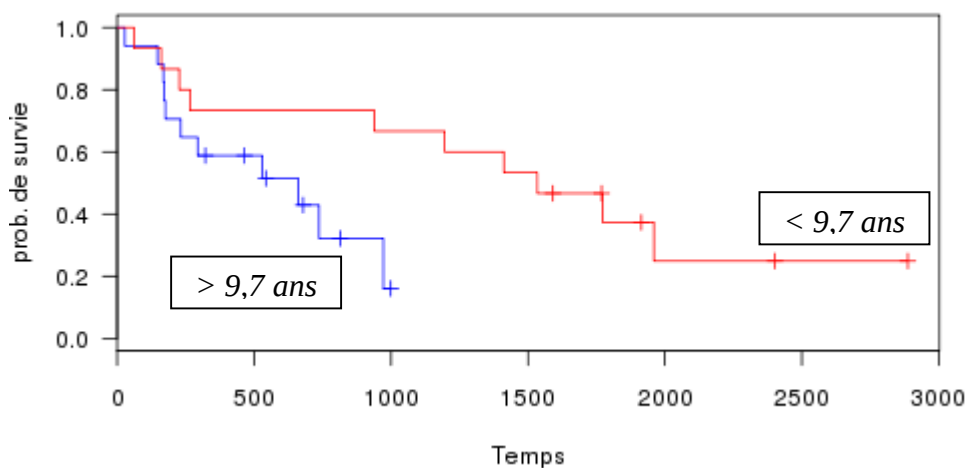
⁽²⁾TSM = Temps de survie médian

Par contre il semblerait que l'âge des chiens au moment de leur prise en charge (chirurgicale ou par radiothérapie seule), leur poids (< 23 kg *versus* ≥ 23 kg), et la présence ou l'absence d'une pathologie concomitante au moment du diagnostic aient un impact significatif sur les temps de survie des cas de notre étude.

a) L'âge au moment de la prise en charge

La figure 17 ci-dessous permet de comparer les courbes de survie des chiens de l'échantillon âgés de plus ou moins de 9,7 ans. Cette valeur correspond à la moyenne d'âge des individus de notre étude au moment de leur prise en charge par un traitement chirurgical ou par radiothérapie (si celle-ci était l'unique traitement). Aucun chien ne présentait un âge de prise en charge exactement égal à 9,7 ans.

Figure 17 : Courbes de survie Kaplan-Meier estimant le temps de survie de 32 chiens présentant un carcinome épidermoïde non amygdalien traités par radiothérapie en fonction de leur âge de prise en charge ($< 9,7$ ans *versus* $> 9,7$ ans)



Le test du logrank montre une différence significative, dans notre échantillon, entre les deux courbes de survie, au risque d'erreur $\alpha = 0,05$. Ceci veut dire que, dans notre échantillon de 32 chiens traités par mégavoltage pour un carcinome épidermoïde non amygdalien au centre vétérinaire MICEN VET entre le 1^{er} janvier 2008 et le 1^{er} mai 2015, les cas dont l'âge de prise en charge (chirurgicale pré traitement de radiothérapie, ou par radiothérapie seule) était supérieur à 9,7 ans présentent un temps de survie significativement plus faible que ceux dont l'âge de prise en charge était inférieur à 9,7 ans.

Les temps de survie médians, taux de survie à 1,2 et 3 ans, et valeurs du X^2 et p obtenues grâce au test du logrank appliqué à cette exposition d'intérêt (l'âge des individus), sont regroupés dans le tableau 24 ci-après.

Tableau 24 : Résultats du test du logrank et valeurs de temps et taux de survie en fonction de l'âge des individus de notre étude

Âge		n ⁽¹⁾	TSM ⁽²⁾ (jours)	Taux de survie (%)			Test du logrank	
				1 an	2 ans	3 ans	X ²	p
Âge	> 9,7 ans	17	661	58	42	-	4,4	0,04
	< 9,7 ans	15	1534	73	73	66		

⁽¹⁾n = nombre de cas concernés dans notre échantillon initial de 32 individus

⁽²⁾TSM = Temps de survie médian

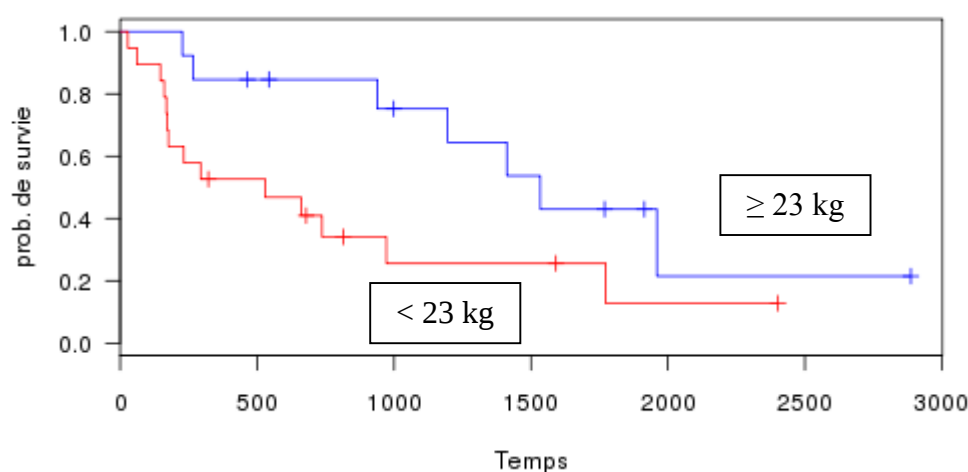
L'individu au temps de survie le plus long est censuré dans les deux groupes (999 jours pour le groupe « > 9,7 ans » contre 2887 jours pour le groupe « < 9,7 ans »).

Les taux d'incidence sont également différents entre les deux groupes. En effet la pente de la courbe de survie du groupe « > 9,7 ans » est beaucoup plus importante et donc le taux d'incidence de ce groupe est plus élevé.

b) Le poids des individus de l'étude

La figure 18 ci-dessous permet de comparer les courbes de survie des chiens de notre étude en fonction de leur poids. Les individus ont ainsi été séparés en deux groupes, un groupe « petite race » contenant les individus pesant strictement moins de 23 kg au moment du traitement de radiothérapie, et un groupe « grande race », constitué des cas présentant un poids au moment du traitement de radiothérapie égal ou supérieur à 23 kg.

Figure 18 : Courbes de survie Kaplan-Meier estimant le temps de survie de 32 chiens présentant un carcinome épidermoïde non amygdalien traités par radiothérapie en fonction de leur race (petite race < 23 kg versus grande race > 23 kg)



Le test du logrank montre une différence significative, dans notre échantillon, entre les deux courbes de survie, au risque d'erreur $\alpha = 0,05$. Ceci veut dire que, dans notre échantillon,

les cas pesant strictement moins de 23 kg au moment du traitement de radiothérapie présentent un temps de survie significativement plus faible que ceux présentant un poids supérieur ou égal à 23 kg.

Les temps de survie médians, taux de survie à 1,2 et 3 ans, et valeurs du X^2 et p obtenues grâce au test du logrank appliqué à cette exposition d'intérêt (le poids des individus), sont regroupés dans le tableau 25 ci-dessous.

Tableau 25 : Résultats du test du logrank et valeurs de temps et taux de survie en fonction du poids des individus de notre étude

Poids		n ⁽¹⁾	TSM ⁽²⁾ (jours)	Taux de survie (%)			Test du logrank	
				1 an	2 ans	3 ans	X ²	p
	< 23 kg	19	530	53	41	26	4,0	0,05
	≥ 23 kg	13	1534	85	85	75		

⁽¹⁾n = nombre de cas concernés dans notre échantillon initial de 32 individus

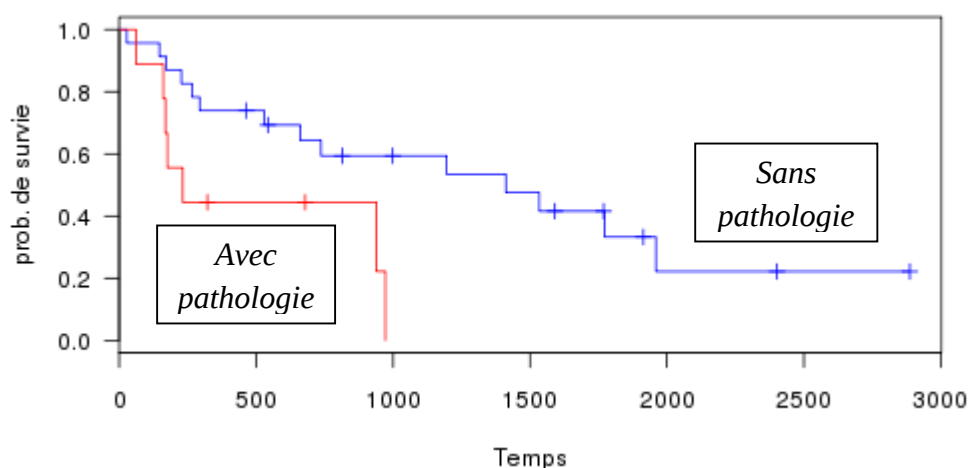
⁽²⁾TSM = Temps de survie médian

L'individu au temps de survie le plus long est dans les deux groupes un individu censuré (2402 jours pour le groupe « < 23 kg » contre 2887 jours pour le groupe « ≥ 23 kg »).

c) Présence ou absence d'une pathologie concomitante

La figure 19 ci-dessous permet de comparer les courbes de survie des chiens de l'échantillon qui présentaient ou non une pathologie concomitante dont le diagnostic était antérieur et indépendant du diagnostic du carcinome épidermoïde buccal. Les types de pathologie concomitante rencontrés sont présentés dans le tableau 16.

Figure 19 : Courbes de survie Kaplan-Meier estimant le temps de survie de 32 chiens présentant un carcinome épidermoïde non amygdalien traités par radiothérapie avec ou sans pathologie concomitante



Le test du logrank montre une différence significative, dans notre échantillon, entre les deux courbes de survie, au risque d'erreur $\alpha = 0,05$. Ceci veut dire que, dans notre échantillon, les cas présentant une pathologie concomitante au traitement de radiothérapie présentent un temps de survie significativement plus faible que ceux n'en présentant pas.

Les temps de survie médians, taux de survie à 1,2 et 3 ans, et valeurs du X^2 et p obtenues grâce au test du logrank appliqué à cette exposition d'intérêt (pathologie concomitante au cancer buccal), sont regroupés dans le tableau 26 ci-dessous.

Tableau 26 : Résultats du test du logrank et valeurs de temps et taux de survie en fonction de la présence ou de l'absence d'une pathologie concomitante au cancer au moment du traitement de radiothérapie

		n ⁽¹⁾	TSM ⁽²⁾ (jours)	Taux de survie (%)			Test du logrank	
				1 an	2 ans	3 ans	X ²	p
Pathologie concomitante	Présence	9	232	44	44	-	5,4	0,02
	Absence	23	1412	74	64	59		

⁽¹⁾n = nombre de cas concernés dans notre échantillon initial de 32 individus

⁽²⁾TSM = Temps de survie médian

L'individu au temps de survie le plus long est dans le groupe « absence » un individu censuré (2887 jours) mais il est non censuré pour le groupe « présence » (972 jours). Nous pouvons d'ailleurs remarquer que le groupe « présence d'une pathologie concomitante » ne présente pas beaucoup d'individus censurés ($2/9 = 22\%$), ce qui indique que la plupart des individus de ce groupe sont effectivement décédés au cours du suivi.

Les taux d'incidence sont également différents entre les deux groupes, surtout si l'on regarde la première partie de la courbe, très pentue dans le groupe « présence », ce qui indique un taux d'incidence plus élevé que le groupe « absence ».

2.3) Données pré-traitement de radiothérapie

Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant le temps de survie des chiens de notre étude selon la localisation maxillaire ou mandibulaire du cancer, le degré d'inflammation de la lésion tumorale (fort *versus* moindre), la présence ou l'absence d'une ou plusieurs adénomégalies locorégionales, la présence ou l'absence d'une extension nasale et orbitaire du carcinome, le degré de différenciation histologique (peu différencié *versus* bien différencié), ou le type de marges chirurgicales (saines *versus* infiltrées ou douteuses, $1 \leq x < 2$ cm *versus* $x \geq 2$ cm).

Les temps de survie médians, taux de survie à 1,2 et 3 ans, et valeurs du X^2 et p obtenues grâce au test du logrank appliqué à chacune de ces expositions d'intérêt pré-traitement de radiothérapie, sont regroupés dans le tableau 27 ci-dessous.

Tableau 27 : Résultats du test du logrank réalisé sur diverses expositions d'intérêt pré-traitement de radiothérapie, et valeurs de temps et taux de survie d'intérêts relatifs à ces expositions

		n ⁽¹⁾	TSM ⁽²⁾ (jours)	Taux de survie (%)			Test du logrank	
				1 an	2 ans	3 ans	X²	p
Localisation	Maxillaire	18	661	61	50	44	0,02	0,89
	Mandibulaire	14	972	71	71	49		
Degré d'inflammation	Fort	14	232	50	43	43	3,7	0,06
	Moindre	14	1773	86	64	64		
Adénomégalie	Présence	12	737	58	58	49	0,5	0,48
	Absence	20	972	70	58	43		
Extension nasale et orbitaire	Présence	12	294	50	42	31	3,4	0,06
	Absence	20	1412	75	69	56		
Différenciation histologique	Importante	7	1412	86	69	69	0,5	0,49
	Faible	5	1534	60	60	60		
Marges chirurgicales	Infiltrées ou douteuses	13	939	69	59	40	0,9	0,36
	Saines	12	1534	83	83	74		
Marges chirurgicales	1 ≤ x < 2 cm	15	1196	80	73	57	< 0,01	0,96
	≥ 2 cm	6	1534	67	67	67		

⁽¹⁾n = nombre de cas concernés dans notre échantillon initial de 32 individus

⁽²⁾TSM = Temps de survie médian

La présence ou l'absence d'une extension nasale orbitaire n'est possible que dans les cas où le carcinome épidermoïde est localisé sur l'os maxillaire (18 cas en tout). Le test du logrank n'a pas révélé d'association significative entre la présence d'une extension nasale et orbitaire, et le temps de survie de ces 18 cas présentant un carcinome épidermoïde non amygdalien localisé sur l'os maxillaire ($X^2 = 3,2$, $p = 0,08$).

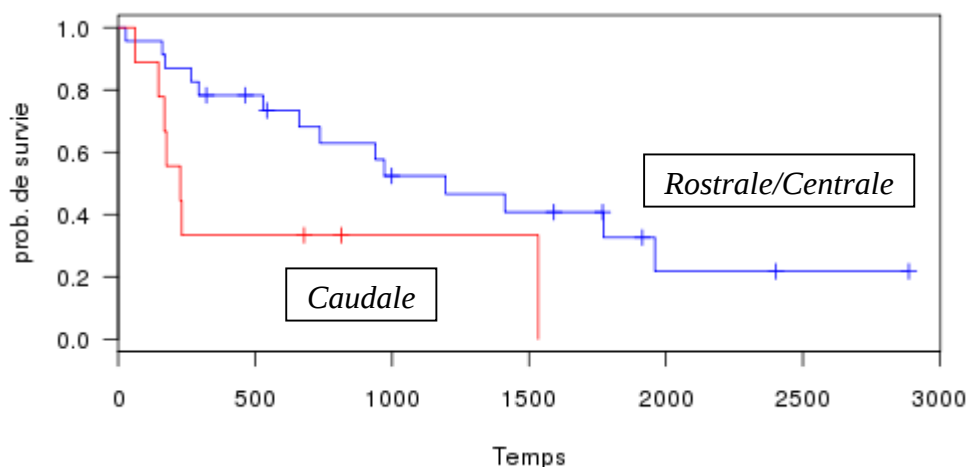
Par contre il semblerait que la localisation de la tumeur dans la cavité buccale (rostrale et/ou centrale *versus* au minimum caudale), et le stade clinique des individus (stades I à IV) aient un impact significatif sur les temps de survie des cas de notre étude.

a) Localisation rostrale/centrale *versus* caudale

La figure 20 ci-après permet de comparer les courbes de survie des chiens traités par radiothérapie en fonction de la localisation de leur carcinome épidermoïde non amygdalien dans la cavité buccale. Deux régions sont ainsi différenciées : la région buccale « caudale » regroupant au moins les molaires et l'ensemble des structures situées caudalement à celles-ci, et la région « rostrale/centrale » incluant pour un même côté les incisives, la canine et les prémolaires. Dès qu'une structure caudale était touchée par un carcinome épidermoïde (à savoir la région des molaires ou caudalement à celle-ci), le cas était obligatoirement classé dans le groupe « caudale » même si la tumeur s'étendait rostralement. Par contre, le groupe

« rostrale/centrale » est constitué de cas étant exclusivement localisé en région rostrale et/ou centrale.

Figure 20 : Courbes de survie Kaplan-Meier estimant le temps de survie de 32 chiens traités par mégavoltage pour un carcinome épidermoïde non amygdalien localisé en région buccale caudale, ou en région rostrale/centrale



Le test du logrank montre une différence significative, dans notre échantillon, entre les deux courbes de survie, au risque d'erreur $\alpha = 0,05$. Ceci montre que, dans notre échantillon, les chiens traités par radiothérapie et ayant un carcinome épidermoïde localisé au minimum en région caudale présentent un temps de survie significativement plus faible que ceux en présentant un localisé exclusivement en région rostrale et/ou centrale.

Les temps de survie médians, taux de survie à 1,2 et 3 ans, et valeurs du X^2 et p obtenues grâce au test du logrank appliqué à cette exposition d'intérêt (localisation du cancer dans la cavité buccale), sont regroupés dans le tableau 28 ci-dessous.

Tableau 28 : Résultats du test du logrank et valeurs de temps et taux de survie en fonction de la localisation du cancer au sein de la cavité buccale

		n ⁽¹⁾	TSM ⁽²⁾ (jours)	Taux de survie (%)			Test du logrank	
				1 an	2 ans	3 ans	X ²	p
Localisation	Caudale	9	227	33	33	33	4,9	0,03
	Rostrale et/ou Centrale	23	1196	78	68	52		

⁽¹⁾n = nombre de cas concernés dans notre échantillon initial de 32 individus

⁽²⁾TSM = Temps de survie médian

L'individu au temps de survie le plus long est non censuré pour le groupe « caudale » (1534 jours), et censuré pour le groupe « rostrale/centrale » (2887 jours).

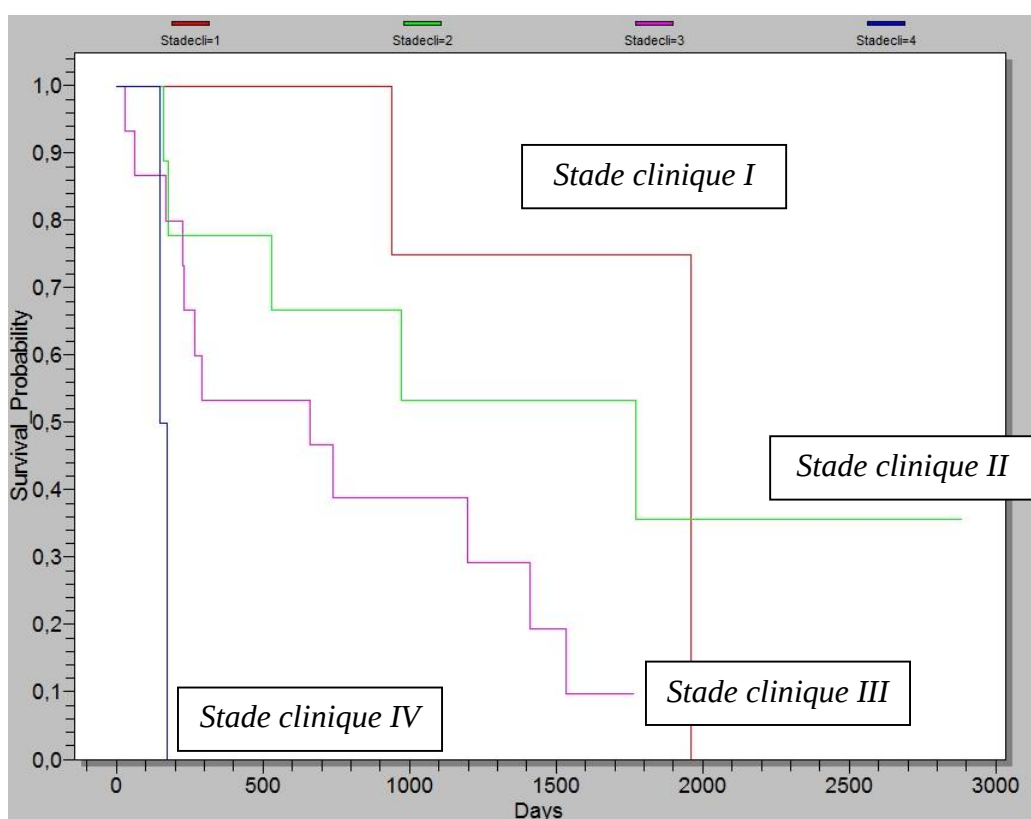
Il est également intéressant de constater la différence importante du taux d'incidence entre les deux groupes, notamment lorsque l'on considère la première partie de la courbe du groupe « caudale », très pentue.

b) Stade clinique

La figure 21 ci-dessous présente les courbes de survie des 32 chiens traités par radiothérapie, en fonction de leur stade clinique. Quatre groupes ont ainsi été créés, chacun constitué d'individus présentant le même stade clinique. Le stade clinique de chaque animal a été établi conformément à la classification TNM décrite par Owen en 1980 (cf *première partie II* 3)). Comme nous l'avons précisé précédemment, les nœuds lymphatiques locorégionaux non cytoponctionnés ont été considérés comme réactionnels, afin de permettre une classification TNM des animaux sans prendre en compte le facteur « présence ou absence de métastases locorégionales ».

Le groupe « stade clinique I » est constitué de 6 individus, Le groupe « stade clinique II » de 9 individus, Le groupe « stade clinique III » de 15 individus, et le groupe « stade clinique IV » de 2 individus.

Figure 21 : Courbes de survie Kaplan-Meier estimant le temps de survie de 32 chiens traités par mégavoltage pour un carcinome épidermoïde non amygdalien en fonction de leur stade clinique (I à IV)



Les temps de survie médians et les taux de survie à 1, 2 et 3 ans des quatre groupes préalablement constitués sont regroupés dans le tableau 29 ci-dessous.

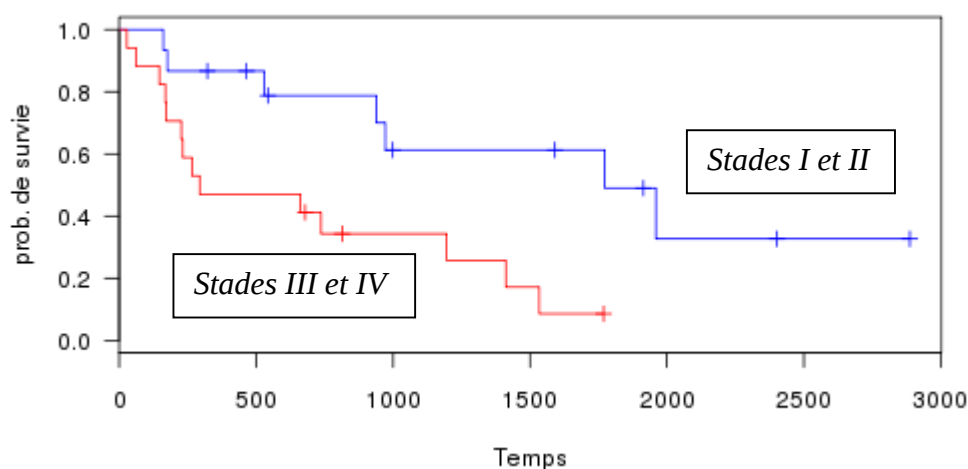
Tableau 29 : Temps de survie médians et taux de survie à 1, 2 et 3 ans des quatre groupes créés en fonction des stades cliniques des 32 chiens de l'étude

	« stade clinique I »	« stade clinique II »	« stade clinique III »	« stade clinique IV »
Temps de survie médian (jours)	1960	1773	661	147
Taux de survie (%)				
- à 1 an	100	77	53	0
- à 2 ans	100	66	46	0
- à 3 ans	75	53	38	0

Plus le stade clinique est élevé, plus le temps de survie médian du groupe d'individus concernés est faible. La constatation est la même avec les taux de survie à 1, 2 et 3 ans. Par ailleurs, dans notre étude, plus le stade clinique d'un des quatre groupes précédemment décrits est important, moins ce dernier est constitué d'individus censurés. Les groupes « stade clinique III » (3 individus censurés sur 15 cas) et « stade clinique IV » (0 individu censuré sur 2 cas) sont en effet constitués en majorité d'individus effectivement décédés au cours du suivi, alors que les groupes « stade clinique I » (4 individus censurés sur 6 cas) et « stade clinique II » (4 individus censurés sur 9 cas) sont à eux deux constitués majoritairement d'individus non décédés au cours de la période de suivi (les censures étant considérées comme non informatives dans notre étude).

Dans la suite de cette sous partie deux groupes ont été créés : le groupe 1 constitué des individus de stade clinique III et IV, et le groupe 2 constitué des chiens de stade I et II. Ces deux groupes présentent des tailles comparables (respectivement 17 et 15 cas). Cette séparation a été réalisée en vue de comparer les courbes de survie de ces deux groupes via le test du logrank. Le groupe 1 est constitué d'individus présentant un carcinome épidermoïde de grande taille (> 4 cm), et/ou ayant métastasé aux nœuds lymphatiques locorégionaux ou à distance, alors que le groupe 2 est constitué d'individus atteints d'un carcinome épidermoïde buccal de plus petite taille (< 4 cm), sans évidence de métastases locorégionales ou à distance. La figure 22 ci-après permet de comparer les courbes de survie des 32 chiens de notre étude traités par radiothérapie, en fonction de leur stade clinique (groupe 1 *versus* groupe 2).

Figure 22 : Courbes de survie Kaplan-Meier estimant le temps de survie de 32 chiens traités par mégavoltage pour un carcinome épidermoïde non amygdalien en fonction de leur stade clinique (stade III et IV versus stade I et II)



Le test du logrank montre une différence significative, dans notre échantillon, entre les deux courbes de survie, au risque d'erreur $\alpha = 0,05$. Ceci montre que, dans notre échantillon, les chiens de stade III et IV présentent un temps de survie significativement plus faible que ceux de stade I et II, après un traitement de radiothérapie par mégavoltage.

Les temps de survie médians, taux de survie à 1,2 et 3 ans, et valeurs du X^2 et p obtenues grâce au test du logrank appliqué à cette exposition d'intérêt (stade clinique des individus de l'étude), sont regroupés dans le tableau 30 ci-dessous.

Tableau 30 : Résultats du test du logrank et valeurs de temps et taux de survie en fonction du stade clinique des individus de l'étude

		n ⁽¹⁾	TSM ⁽²⁾ (jours)	Taux de survie (%)			Test du logrank	
				1 an	2 ans	3 ans	X ²	<i>p</i>
Stades cliniques	III et IV	17	294	47	41	34	7,5	0,01
	I et II	15	1773	87	79	61		

⁽¹⁾n = nombre de cas concernés dans notre échantillon initial de 32 individus

⁽²⁾TSM = Temps de survie médian

L'individu au temps de survie le plus long est censuré dans les deux groupes (1769 jours pour le groupe 1, 2887 jours pour le groupe 2).

Les taux d'incidence sont encore une fois différents entre les deux groupes, le groupe 1 présentant le taux le plus élevé.

2.4) Données relatives au traitement de radiothérapie

Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant le temps de survie des chiens de notre étude selon l'accélérateur de particules utilisé (Orion *versus* Clinac DMX) ou le type de dosimétrie envisagé avec l'accélérateur Clinac DMX (manuelle *versus* informatisée).

Les temps de survie médians, taux de survie à 1,2 et 3 ans, et valeurs du X^2 et p obtenues grâce au test du logrank appliqué à chacune de ces expositions d'intérêt relatives au traitement de radiothérapie, sont regroupés dans le tableau 31 ci-dessous.

Tableau 31 : Résultats du test du logrank réalisé sur diverses expositions d'intérêt relatives au traitement de radiothérapie, et valeurs de temps et taux de survie d'intérêts relatifs à ces expositions

		n ⁽¹⁾	TSM ⁽²⁾ (jours)	Taux de survie (%)			Test du logrank	
				1 an	2 ans	3 ans	X ²	p
Accélérateur utilisé	Orion	23	939	65	57	43	0,02	0,89
	Clinac DMX	9	-	67	67	-		
Dosimétrie Clinac DMX	Manuelle	7	-	71	71	-	0,1	0,75
	Informatisée	2	227	50	-	-		

⁽¹⁾n = nombre de cas concernés dans notre échantillon initial de 32 individus

⁽²⁾TSM = Temps de survie médian

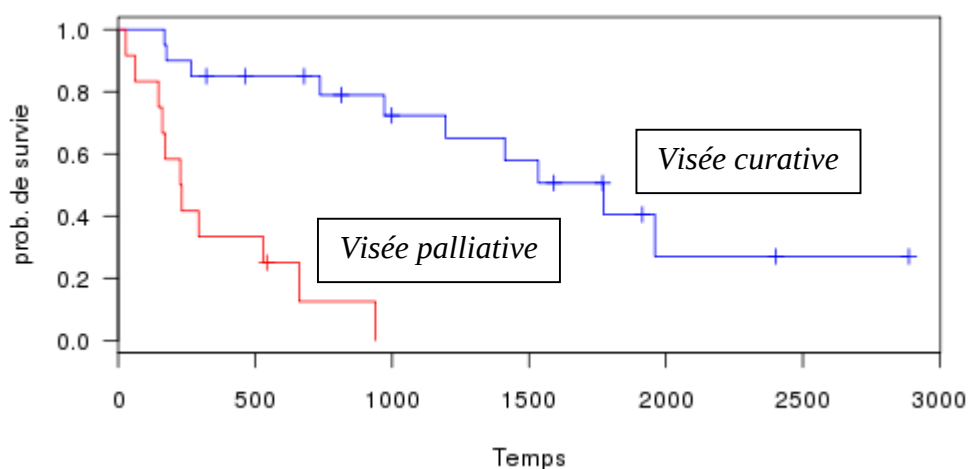
Par contre il semblerait que la visée du traitement de radiothérapie envisagée (palliative *versus* curative), et la stratégie thérapeutique employée (radiothérapie post-opératoire *versus* radiothérapie seule) aient un impact significatif sur les temps de survie des cas de notre étude.

Aucune comparaison entre les protocoles de radiothérapie (hyperfractionné *versus* hypofractionné) n'est envisageable, les effectifs des groupes créés étant trop différents (29 cas *versus* 3).

a) Radiothérapie à visée palliative *versus* curative

La figure 23 ci-après permet de comparer les courbes de survie des chiens ayant bénéficié d'une radiothérapie à visée palliative (12 cas), de ceux ayant profité d'une radiothérapie à visée curative (20 cas).

Figure 23 : Courbes de survie Kaplan-Meier estimant le temps de survie de 32 chiens présentant un carcinome épidermoïde non amygdalien traités par radiothérapie à visée palliative, ou à visée curative



Le test du logrank montre une différence significative, dans notre échantillon, entre les deux courbes de survie, au risque d'erreur $\alpha = 0,05$. Ceci veut dire que, dans notre échantillon, les cas traités par radiothérapie palliative présentent un temps de survie significativement plus faible que ceux traités par radiothérapie à visée curative.

Nous pouvons également remarquer qu'il n'y a qu'un seul cas censuré dans le groupe « palliatif », ce qui indique que quasiment l'ensemble des chiens de ce groupe sont décédés durant le suivi.

Les temps de survie médians, taux de survie à 1,2 et 3 ans, et valeurs du X^2 et p obtenues grâce au test du logrank appliqué à cette exposition d'intérêt (stratégie de radiothérapie envisagée), sont regroupés dans le tableau 32 ci-dessous.

Tableau 32 : Résultats du test du logrank et valeurs de temps et taux de survie en fonction de la stratégie de radiothérapie envisagée

Stratégie de radiothérapie		n ⁽¹⁾	TSM ⁽²⁾ (jours)	Taux de survie (%)			Test du logrank	
				1 an	2 ans	3 ans	X ²	p
	À visée palliative	12	227	33	13	-	20,3	< 0,01
	À visée curative	20	1773	85	79	72		

⁽¹⁾n = nombre de cas concernés dans notre échantillon initial de 32 individus

⁽²⁾TSM = Temps de survie médian

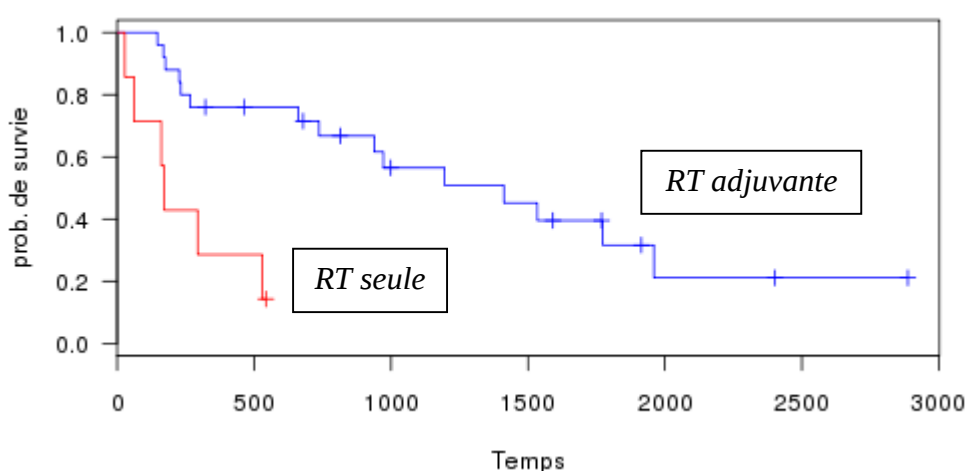
L'individu au temps de survie le plus long est censuré pour le groupe « curatif » (2887 jours), mais non censuré dans le groupe « palliatif » (939 jours). Les taux d'incidence sont également différents entre les deux groupes. En effet la pente de la courbe de survie du groupe

« palliatif » est beaucoup plus importante et donc le taux d'incidence de ce groupe est plus élevé.

b) Radiothérapie post-opératoire ou seule

La figure 24 ci-dessous permet de comparer les courbes de survie des 32 chiens traités soit par un traitement de radiothérapie adjuvant à une chirurgie (25 cas), soit par un traitement de radiothérapie exclusif (7 cas).

Figure 24 : Courbes de survie Kaplan-Meier estimant le temps de survie de 32 chiens traités par radiothérapie adjuvante à une chirurgie ou par radiothérapie seule



Le test du logrank montre une différence significative, dans notre échantillon, entre les deux courbes de survie, au risque d'erreur $\alpha = 0,05$. Ceci montre que, dans notre échantillon, les chiens ayant bénéficié d'un traitement de radiothérapie sans chirurgie préalable présentent un temps de survie significativement plus faible que ceux ayant reçu un traitement de radiothérapie post-opératoire.

Nous pouvons remarquer qu'il n'y a qu'un seul cas censuré dans le groupe « radiothérapie seule » ($1/7 = 14\%$), ce dernier présentant d'ailleurs le temps de survie le plus important de ce groupe. La quasi-totalité des chiens du groupe « radiothérapie seule » sont donc effectivement décédés au cours du suivi.

Les temps de survie médians, taux de survie à 1,2 et 3 ans, et valeurs du X^2 et p obtenues grâce au test du logrank appliqué à cette exposition d'intérêt (radiothérapie adjuvante à une chirurgie ou seule), sont regroupés dans le tableau 33 ci-après.

Tableau 33 : Résultats du test du logrank et valeurs de temps et taux de survie en fonction du type de radiothérapie envisagée (adjuvante ou seule)

		n ⁽¹⁾	TSM ⁽²⁾ (jours)	Taux de survie (%)			Test du logrank	
				1 an	2 ans	3 ans	X ²	p
Type de radiothérapie	Seule	7	172	28	-	-	11,9	< 0,01
	Adjuvante	25	1412	76	72	56		

⁽¹⁾n = nombre de cas concernés dans notre échantillon initial de 32 individus

⁽²⁾TSM = Temps de survie médian

L'individu au temps de survie le plus long est censuré dans les deux groupes (543 jours pour le groupe « radiothérapie seule » contre 2887 jours pour le groupe « radiothérapie adjuvante »).

Le taux d'incidence est aussi plus important dans le groupe « radiothérapie seule ».

2.5) Données post-traitement de radiothérapie

Aucune exposition d'intérêt ayant exercé son influence après la date d'entrée dans l'enquête de cohorte (donc ici la date de début de traitement de radiothérapie) ne peut être prise en compte dans notre analyse de survie. En effet, ces expositions constituent des variables dépendantes du temps, et n'étaient pas connues avant le traitement de radiothérapie. Elles risquent alors de fausser l'analyse.

Si l'on prend l'exemple de la chimiothérapie, lors de l'élaboration du plan de traitement de chaque cas par le cancérologue en charge, il n'a jamais été envisagé de façon certaine, qu'un traitement de chimiothérapie complémentaire à la radiothérapie serait instauré. Les traitements de chimiothérapie, par la suite administrés à certains cas au cours du suivi, n'étaient pas initialement prévus à la date J0, et une analyse de survie réalisée sur cette exposition d'intérêt ne serait pas juste.

2.6) Valeurs du X² et p de l'ensemble de nos expositions d'intérêt

Se référer au tableau 34 ci-après.

Tableau 34 : Valeurs du X^2 et p de l'ensemble de nos expositions d'intérêt

		X^2	p
Expositions n'influant pas de façon significative le temps de survie des cas de notre étude	Le sexe	1,5	0,22
	La localisation maxillaire ou mandibulaire	0,02	0,89
	Le degré d'inflammation tumorale	3,7	0,06
	La présence ou l'absence d'une adénomégalie avant radiothérapie	0,5	0,48
	L'extension nasale et/ou orbitaire du cancer	3,4	0,06
	Le degré de différenciation histologique	0,5	0,49
	Le type de marges chirurgicales (saines <i>versus</i> infiltrées)	0,9	0,36
	Le type de marges chirurgicales ($1 \leq x < 2$ cm <i>versus</i> $x \geq 2$ cm)	$< 0,01$	0,96
	L'accélérateur de particules	0,02	0,89
	Le type de dosimétrie envisagée	0,1	0,75
Expositions influant de façon significative le temps de survie des cas de notre étude	L'âge	4,4	0,04
	Le poids	4,0	0,05
	Présence ou absence d'une pathologie concomitante	5,4	0,02
	Localisation rostrale/centrale ou caudale du cancer	4,9	0,03
	Le stade clinique	7,5	0,01
	Radiothérapie à visée palliative <i>versus</i> à visée curative	20,3	$< 0,01$
	Radiothérapie post-opératoire <i>versus</i> seule	11,9	$< 0,01$

TROISIÈME PARTIE : DISCUSSION

Peu d'études se sont intéressées à la radiothérapie du carcinome épidermoïde buccal non amygdalien du chien, contrairement au chat. Si l'on se focalise uniquement sur les traitements de radiothérapie par mégavoltage, seuls deux études ont été réalisées depuis 1987, la dernière datant de 2016 et ne portant que sur deux animaux.

L'objectif de notre étude est tout d'abord de comparer les résultats de notre analyse de survie à ceux de la littérature, en se focalisant davantage sur les deux études de radiothérapie par mégavoltage ; puis dans un second temps, de discuter des intérêts et limites de notre travail.

I) SYNTHÈSE DES RÉSULTATS OBTENUS ET COMPARAISON AVEC LA LITTÉRATURE

1) Les résultats de notre analyse de survie

Tous les animaux de cette étude ont bénéficié d'un traitement de radiothérapie délivré par mégavoltage. Le temps de survie médian général est de **972 jours**, et les taux de survie à 1, 2 et 3 ans sont respectivement de **66 %**, **59 %** et **46 %**.

Le test du logrank a été utilisé dans notre étude pour identifier une différence significative entre deux courbes de survie Kaplan-Meier (réalisées en fonction d'une exposition d'intérêt), au risque d'erreur $\alpha = 0,05$. Les résultats du test du logrank ayant mis en évidence des différences significatives en fonction de certaines expositions d'intérêt sont regroupés dans le tableau 35 ci-dessous. Le temps de survie médian et les taux de survie à 1, 2 et 3 ans relatifs à chacune des expositions concernées sont présentés précédemment (cf deuxième partie II) 2)).

Tableau 35 : Valeurs de X^2 et p obtenues par le test du logrank appliqué à différentes expositions d'intérêt présentées par les cas de notre échantillon

Expositions d'intérêt	X^2	p
- Relatives à la description de la population	-	
Âge (< 9,7 ans <i>versus</i> > 9,7 ans)	4,4	0,04
Poids (< 23 kg <i>versus</i> > 23 kg)	4,0	0,05
Pathologie concomitante à la radiothérapie (présence <i>versus</i> absence)	5,4	0,02
- Relatives au pré-traitement de radiothérapie	-	
Localisation dans la cavité buccale (rostrale/centrale <i>versus</i> caudale)	4,9	0,03
Stade clinique (I et II <i>versus</i> III et IV)	7,5	0,01
- Relatives au traitement de radiothérapie	-	
Stratégie de radiothérapie (à visée palliative <i>versus</i> à visée curative)	20,3	< 0,01
Type de radiothérapie (post-opératoire <i>versus</i> seule)	11,9	< 0,01

Ainsi, dans notre échantillon de 32 chiens ayant bénéficié d'un traitement de radiothérapie par mégavoltage pour la prise en charge d'un carcinome épidermoïde buccal

non amygdalien, l'âge, le poids, la présence ou l'absence d'une pathologie concomitante au traitement, la localisation dans la cavité buccale, le stade clinique des animaux, la stratégie et le type de radiothérapie effectués, ont eu un impact significatif sur les temps de survie des cas de notre étude.

A l'inverse, aucune association significative n'a été retrouvée entre le temps de survie des cas de l'étude et le sexe des individus, la localisation maxillaire ou mandibulaire du carcinome épidermoïde, le degré d'inflammation de la lésion tumorale, la présence ou l'absence d'adénomégalie, l'extension nasale et orbitaire du cancer, le degré de différenciation histologique du carcinome, le type de marges chirurgicales, l'accélérateur de particules utilisé ou le type de dosimétrie envisagé.

2) Données de la littérature

Six travaux ont étudié sous divers aspects la radiothérapie comme traitement du carcinome épidermoïde non amygdalien chez le chien. Ils ont été utilisés comme moyen de comparaison vis-à-vis des résultats obtenus dans notre étude. Les résultats de ces travaux sont regroupés dans les tableaux 36 et 37 ci-après.

Les études en gras concernent celles dont les cas ont bénéficié d'un traitement de radiothérapie par mégavoltage. Les points d'interrogation présents dans les tableaux suivants, indiquent que l'information n'était pas disponible dans les travaux concernés. La mise en évidence d'une invasion osseuse du cancer buccal, et de métastases locorégionales et/ou à distance, avant tout traitement de radiothérapie, est renseignée dans le tableau 36.

Des informations complémentaires relatives à chaque étude sont relatées à la suite des tableaux.

Tableau 36 : Résultats de la littérature relative à notre sujet

	Nombre de cas traités	Type de radiothérapie, protocole et dose totale administrée	Organisation de l'étude	But de l'étude
White <i>et al.</i> , 1985	32	Orthovoltage	<i>Carcinomes épidermoïdes non amygdaliens traités par orthovoltage selon le stade clinique de l'animal. Seul le stade III était traité par radiothérapie (seule ou post-opératoire)</i>	<i>Exécuter une étude prospective sur les stades cliniques des cancers buccaux du chien et estimer le taux de survie à 1 an en fonction du stade clinique</i>
Gillette <i>et al.</i>, 1987	38	<i>Mégavoltage (6 MeV et 10 MeV), protocole hyperfractionné, dose totale 25 à 45 Gy</i>	<i>21 cas ont reçu seulement de la radiothérapie par mégavoltage, les 17 autres ont reçu en plus un traitement par hyperthermie locale</i>	<i>Déterminer la TCD50 à 1 an des deux groupes et le temps de survie général des cas traités par radiothérapie</i>
Evans <i>et al.</i> , 1988	33	Orthovoltage	<i>Dose délivrée > (73 %) ou < (27 %) à 38,5 Gy. Analyse de survie et comparaison de différentes expositions d'intérêt</i>	<i>Identifier des facteurs pronostics de récurrence locale et de temps de survie sur des cas traités par orthovoltage</i>
Ladue-Miller <i>et al.</i> , 1995	14	Cobaltothérapie	<i>Radiothérapie seule ou post-opératoire pour 43 % des cas (excision large). Protocoles hyperfractionnés de 48 ou 57 Gy dose totale</i>	<i>Analyse de survie, estimation du temps de survie général et comparaison de courbes de survie selon différentes expositions d'intérêt</i>
Theon <i>et al.</i> , 1997	39	Cobaltothérapie	<i>Protocole hyperfractionné, 48 Gy dose totale étalée sur 4 semaines, 4 Gy par séance</i>	<i>Déterminer des facteurs pronostics de récurrences locales et des temps de survie</i>
Tollett <i>et al.</i>, 2016	2	Mégavoltage (6 MeV)	<i>Trois protocoles différents : Séances de 8 Gy une fois par semaine pendant 4 semaines (Ho), séances de 6 Gy une ou deux fois par semaine pendant 6 semaines (Ho), séances de 3,5 Gy 2 fois par jour pendant 2 jours (Hr)</i>	<i>Étudier l'intérêt de la radiothérapie à visée palliative dans le traitement de nombreux cancers du chien. 105 cas en tout mais seulement 2 carcinomes épidermoïdes non amygdaliens</i>

Tableau 37 : Suite des résultats de la littérature

	Invasion osseuse (radiographie)		Métastases locorégionales (MLR) ou à distance (Mad)		Stades cliniques	Analyse de survie
	No	%	No	%		
White <i>et al.</i> , 1985	23	70	3 9 (MLR)		Stade I : 3 % Stade II : 6 % Stade III : 88 % Stade IV : 3 %	Taux de survie à 1 an, tous stades confondus : 44 %
Gillette <i>et al.</i>, 1987	32	84	0 0		Stade II : 60 % Stade III : 40 %	TCD50 à 1 an de 38 Gy pour le groupe « radiothérapie seule », et de 33 Gy pour le groupe « avec hyperthermie locale ». Temps de survie médian de 365 jours
Evans <i>et al.</i> , 1988	25	77	?		Stade III : 72 %	Temps de survie médian : 270 jours. Différence significative des courbes de survie selon la localisation du carcinome, selon l'âge de l'animal, selon la présence ou l'absence de récurrences
Ladue-Miller <i>et al.</i> , 1995	10	71	2 14 (MLR)		Stade II : 14 % Stade III : 86 %	Temps de survie médian de 450 jours. Différence significative des courbes de survie selon l'âge du patient
Theon <i>et al.</i> , 1997	?		9 23 (MLR et Mad)		?	Taux de survie à 1 an et 3 ans respectivement de 72 % et 55 %. Les stades cliniques élevés étaient associés à un moins bon pronostic
Tollett <i>et al.</i>, 2016	?		?		?	Un cas a présenté un temps de survie de 324 jours, l'autre de 458 jours

- White *et al*, 1985 : ce travail avait pour objectif d'estimer le taux de survie à 1 an de chiens atteints de carcinomes épidermoïdes non amygdaliens en fonction de leur stade clinique. Cependant, seuls certains cas de stade clinique III ont bénéficié d'un traitement de radiothérapie par orthovoltage (post-opératoire ou seule). Les chiens présentant un stade clinique de IV n'ont pas été traités dans cette étude.

Le taux de survie à 1 an des chiens présentant un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien dans cette étude, tous stades cliniques confondus, est de 44 %. Nous n'avons pas de disponible, dans ce travail, de temps de survie médian ou de taux de survie à 1 an des chiens de stade III traités par radiothérapie.

- Gillette *et al.*, 1987 : cette étude sur des carcinomes épidermoïdes buccaux aux stades cliniques relativement avancés, démontre que l'administration conjointe d'hyperthermie locale au traitement de radiothérapie, permet une diminution nette (évaluation subjective, aucun test statistique n'a été réalisé) de la dose de contrôle tumoral à 50 % (38 Gy sans hyperthermie locale, 33 Gy avec).

Une analyse de survie aurait été utile pour identifier une différence significative de temps de survie entre les deux groupes de l'étude (radiothérapie seule *versus* radiothérapie et hyperthermie locale).

Une des principales limites de l'étude résidait dans le fait que les équipements utilisés pour fournir de l'hyperthermie locale au sein de la tumeur ne permettaient pas une répartition homogène du traitement au sein de la lésion tumorale, comme il était initialement espéré.

- Evans *et al.*, 1988 : l'objectif de cette étude est de réaliser une analyse de survie sur 33 chiens présentant un carcinome épidermoïde non amygdalien traités par orthovoltage. Le test du logrank a été utilisé pour identifier une différence significative entre deux courbes de survie Kaplan-Meier (réalisées en fonction d'une exposition d'intérêt), au risque d'erreur $\alpha = 0,05$.

Différents facteurs ont été identifiés comme ayant un impact significatif sur le temps de survie des individus de l'étude : la localisation du carcinome dans la cavité buccale, l'âge du patient et la présence ou l'absence de récurrences après traitement. Les temps de survie médians et valeurs du p obtenues grâce au test du logrank sont regroupés dans le tableau 38 ci-dessous.

Tableau 38 : Temps de survie médians et valeurs du p en fonction de différentes expositions d'intérêt étudiées dans le travail d'Evans *et al.*, 1988

	Atteinte rostrale ou caudale unique (avant ou après PM2) <i>versus</i> atteinte à la fois rostrale et caudale	< 6 ans <i>versus</i> > 6 ans	Absence <i>versus</i> présence de récurrences locales
Temps de survie médians	480 et 365 j <i>versus</i> 45 j	1740 j <i>versus</i> 180 j	365 j <i>versus</i> 180 j
p	< 0,01	0,02	?

(Evans *et al.*, 1988)

Aucun modèle de régression avec prise en compte d'éventuels facteurs de confusion potentiels, relatifs à chacune des expositions d'intérêt précédemment décrites dans le tableau 37, n'a été réalisé. La réalisation d'inférence causale est impossible (cf *troisième partie II*) 2) 2.2)).

Par ailleurs, nous remarquons que dans cette étude, la présence ou l'absence de récurrences locales suite au traitement de radiothérapie est une exposition d'intérêt qui a été prise en compte dans l'analyse de survie. Or cette exposition est une variable dépendante du temps qui est survenue après la date d'entrée des cas de l'étude, et comme nous l'avons précisé précédemment (cf *deuxième partie II*) 2) 2.5)), il n'est pas juste de prendre en compte ce genre de variables qui fausse l'analyse de survie.

- Ladue-Miller *et al.*, 1995 : parmi les 14 chiens de l'étude traités par cobaltothérapie, 8 présentaient une adénomégalie locorégionale. Ces cas-là ont bénéficié d'une cytoponction. Deux de ces cytoponctions sont revenues positives, soit 25 % des nœuds lymphatiques hypertrophiés cytoponctionnés. Aucune cytoponction n'a été réalisée sur les nœuds lymphatiques non hypertrophiés.

Les effets secondaires les plus fréquemment observés suite au traitement de radiothérapie étaient la mucite buccale (71 % des cas) et la persistance d'une fistule oro-nasale (21 %).

Le test du logrank n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les courbes de survie obtenues selon le protocole utilisé (hyperfractionné 48 Gy *versus* 57 Gy), le poids des patients, le stade clinique, la localisation dans la cavité buccale (rostrale *versus* caudale), le site anatomique (gencives *versus* autres sites) et le type de radiothérapie (post-opératoire *versus* seule).

Par contre, dans cette étude, l'âge des patients avaient un impact significatif sur les temps de survie des individus de l'échantillon ($p = 0,02$) :

- < 9 ans : temps de survie médian de 1080 jours,

- > 9 ans : temps de survie médian de 315 jours.

Comme pour l'étude d'Evans *et al.*, aucun modèle de régression avec prise en compte d'éventuels facteurs de confusion potentiels, relatifs à chacune des expositions d'intérêt relevées dans cette étude, n'a été réalisé.

- Theon *et al.*, 1997 : grâce au test du logrank, deux expositions d'intérêt ont été mises en évidence comme ayant une influence significative sur les temps de survie des chiens de l'étude : la nature histologique du carcinome épidermoïde (impact essentiellement sur l'apparition de récurrences), et surtout le stade clinique des individus.

Ainsi les taux de survie à 1 et 3 ans des cas présentant un carcinome épidermoïde non amygdalien, tous stades cliniques confondus, sont respectivement de 72 et 55 %.

Plus le stade clinique des individus de cette étude est important, plus les taux de survie à 1 et 3 ans sont faibles, comme l'indique le tableau 39 ci-après. Là encore, aucun modèle de régression avec prise en compte d'éventuels facteurs de confusion potentiels, relatifs à chacune des expositions d'intérêt relevées dans cette étude, n'a été réalisé.

Tableau 39 : Taux de survie à 1 et 3 ans en fonction du stade clinique des cas de l'étude de Theon *et al.*, 1997

		Taux de survie à 1 an (%)	Taux de survie à 3 ans (%)
Stade clinique	I	89	74
	II	83	53
	III	41	27

(Theon *et al.*, 1997)

- Tollett *et al.*, 2016 : les deux cas de carcinome épidermoïde non amygdalien ont développé une réponse clinique favorable suite au traitement de radiothérapie palliatif. La tumeur est restée stable en taille et les propriétaires ont observé une amélioration des signes cliniques au cours du suivi. Il n'est pas renseigné quel type de protocole a été utilisé, si des métastases locorégionales ou à distance étaient présentes, et le stade clinique des 2 cas concernés.

3) Comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature

3.1) Caractérisation de la population

Les chiens de notre étude étaient dans la majorité des cas (59 %) des chiens de **petit format** (< 23 kg), d'âge moyen au moment du diagnostic de cancer buccal de **9,6 ans**, et les **mâles** étaient surreprésentés par rapport aux femelles (59 % des cas).

Tous ces résultats concordent avec ceux de la littérature (cf *première partie I* 1)).

Aucune race en particulier n'était plus représentée que les autres dans notre échantillon. Nous pouvons tout de même remarquer que le Boxer et le Cocker Anglais ont été retrouvés dans notre étude, conformément à leur prédisposition, décrite dans la littérature, à développer un carcinome épidermoïde non amygdalien (cf *première partie I* 1)).

Dans notre échantillon, **88 %** des carcinomes épidermoïdes non amygdaliens présentaient une invasion osseuse locale. Ce résultat est légèrement supérieur à ceux décrits dans la littérature (71 à 84 %), mais confirme bien une extension locale le plus souvent agressive de ce type de cancer buccal.

Par ailleurs, seuls **3 %** des cas de notre étude présentaient des métastases pulmonaires avant le traitement de radiothérapie, et sur les 25 % de nœuds lymphatiques cytoponctionnés, **aucun** n'est revenu métastatique. Ces résultats sont légèrement inférieurs à ceux décrits dans la littérature, mais les proportions de métastases locorégionales et à distance décrites dans les études antérieures ne sont pas comparables avec les nôtres, car aucune différence n'est faite entre les métastases apparues avant le traitement de radiothérapie, et celles apparues après.

Si l'on effectue le même raisonnement que ces études-là, sans différencier les cas présentant des métastases avant le traitement de radiothérapie, des cas en ayant développé après, **16 %** des cas de notre échantillon ont présenté des métastases à distance (aucun cas n'a montré

d'évidence de métastases locorégionales), ce qui rejoint davantage les résultats de la littérature (cf *première partie I* 5) 5.3) et *troisième partie I* 2)).

3.2) Analyse de survie

La première chose que l'on remarque, est que le temps de survie médian des 32 cas de notre étude, est largement supérieur (plus de deux fois) à ceux retrouvés dans la littérature : **972 j (notre étude)** > 450 jours (Ladue-Miller *et al.*, 1995) > 365 j (Gillette *et al.*, 1987) > 270 jours (Evans *et al.*, 1988).

De plus, le temps de survie médian de notre échantillon (972 j) est strictement supérieur aux deux temps de survie des deux cas de l'étude de Tollett *et al.* publiée en 2016 (324 j et 458 j).

Tous les types de radiothérapie externe (orthovoltage, cobaltothérapie, mégavoltage) sont retrouvés dans l'ensemble des études précédemment décrites (cf *troisième partie I* 2)). Les temps de survie médians retrouvés dans ces études sont tous du même ordre, mais dans notre échantillon de 32 cas traités par mégavoltage à MICEN VET, celui-ci est largement supérieur aux autres.

Par ailleurs, si l'on s'intéresse désormais aux taux de survie à 1, 2 et 3 ans des 32 cas de notre étude, nous pouvons remarquer que ceux-ci sont intermédiaires par rapport aux taux décrits dans la littérature, comme nous l'indique le tableau 40 ci-dessous. Les deux études ayant calculé des taux de survie sont celle de White *et al.* publiée en 1985, et celle de Theon *et al.*, 1997

Tableau 40 : Taux de survie à 1, 2 et 3 ans des cas de notre étude et de ceux de deux travaux antérieurs

	Type de radiothérapie	Taux de survie (%)		
		à 1 an	à 2 ans	à 3 ans
White <i>et al.</i> , 1985	Orthovoltage	44	-	-
Notre étude	Mégavoltage	66	59	46
Theon <i>et al.</i> , 1997	Cobaltothérapie	72	-	55

Cependant, dans l'étude de White *et al.*, seuls certains carcinomes épidermoïdes buccaux de stade III ont bénéficié d'un traitement de radiothérapie. Les taux présentés dans le tableau 39 ne sont donc pas comparables avec notre étude.

Dans l'étude de Theon *et al.*, tous les cas ont profité d'un traitement de radiothérapie, mais de nombreuses informations ne sont pas disponibles, comme la proportion d'invasion osseuse du cancer buccal, le type de traitement chirurgical entrepris lorsque celui-ci était réalisé, et surtout le stade clinique des individus de l'étude. D'autant plus qu'une des observations faites par Theon *et al.* est semblable à notre étude : dans notre échantillon, ainsi que dans celui de l'étude de Theon *et al.*, plus le stade clinique des individus atteints est important, plus les taux de survie à 1 et 3 ans sont faibles.

Cette différence importante de nos résultats avec ceux de la littérature soulève deux questions majeures.

- Le mégavoltage est-il plus efficace que les autres types de radiothérapie dans le traitement du carcinome épidermoïde non amygdalien du chien ?
- Le mégavoltage délivré tel que décrit dans ce travail est-il plus efficace que le mégavoltage délivré dans d'autres centres de radiothérapie ?

Vu nos résultats, il serait tentant de répondre positivement à ces deux questions, mais notre étude ne permet pas de conclure avec certitude.

Le mégavoltage est en effet considéré aujourd'hui comme la méthode de choix du traitement par radiothérapie de nombreux cancers buccaux du chien, y compris le carcinome épidermoïde non amygdalien. Cependant, bien qu'il soit admis que le rendement en profondeur, et que l'efficacité du mégavoltage soient supérieures aux autres techniques de radiothérapie externe (cf *première partie* III) 3) 3.2)), aucune étude (prospective dans l'idéal) n'a encore été réalisée pour confirmer cette hypothèse.

Nous pouvons simplement nous référer aux études antérieures, comme celle d'Evans *et al.*, publiée en 1988, décrivant une analyse de survie réalisée sur 33 chiens présentant un carcinome épidermoïde non amygdalien traités par orthovoltage. Le temps de survie médian décrit est de 270 jours. Mais une différence majeure entre ce travail et notre étude est à souligner : aucun des chiens de l'étude d'Evans *et al.* n'a bénéficié d'un traitement chirurgical complémentaire.

Pour ce qui est de la comparaison entre notre étude, et les travaux antérieurs sur le mégavoltage, les conclusions sont également délicates. Tout d'abord une des études n'est pas interprétable, celle de Tollet *et al.* publiée en 2016, sur seulement 2 cas traités par mégavoltage. En effet, le manque d'information sur ces deux cas est très important et nous disposons uniquement du temps de survie de chacun des deux chiens. Ont-ils reçu uniquement de la radiothérapie ? Quel était leur stade clinique ?

L'étude de Gillette *et al.* publiée en 1987, concerne un effectif plus important de chiens atteints de carcinome épidermoïde non amygdalien. Cependant, l'objectif de cette étude était sensiblement différent de la nôtre. Leur but était d'identifier la TCD50 du carcinome épidermoïde non amygdalien du chien, avec ou sans traitement complémentaire par hyperthermie locale. Aucun traitement chirurgical n'a de plus été réalisé sur les chiens de cette étude, et aucun traitement par hyperthermie locale n'a été effectué sur les cas de notre travail. La comparaison est impossible.

En conclusion, il serait tentant de conclure que le mégavoltage délivré à MICEN VET est plus efficace, pour le traitement du carcinome épidermoïde non amygdalien du chien, que les autres types de radiothérapie externe, y compris que le mégavoltage réalisé dans d'autres centres de radiothérapie.

Nous pourrions penser que les études antérieures sont relativement anciennes, que la prise en charge de ce type de cancer buccal a aujourd'hui évolué, et que les examens de suivi et les techniques thérapeutiques proposées (comme l'acquisition par MICEN VET d'un nouvel

accélérateur de particules avec dosimétrie informatisée) sont aujourd'hui plus précises et efficaces.

Des études prospectives comparant mégavoltage et radiothérapie externe, ou mégavoltage délivré tel que décrit dans ce travail et mégavoltage délivré d'une autre façon, par d'autres cancérologues de France, sont nécessaires, mais difficilement réalisables d'un point de vue éthique.

II) ÉTUDE CRITIQUE

L'analyse de survie effectuée dans cette étude a permis de déterminer le temps de survie médian et les taux de survie à 1, 2 et 3 ans des 32 cas de notre échantillon. Par ailleurs, différentes expositions d'intérêt ont été identifiées comme étant (ou non) associées significativement au temps de survie des individus inclus dans l'étude, en fonction des résultats du test du logrank appliqué à ces expositions.

Notre analyse critique va se diviser en deux parties. Tout d'abord nous allons discuter de l'intérêt de notre travail, puis nous allons parler de ses limites.

1) Intérêts de notre étude

Depuis 1987, aucune étude s'intéressant au temps de survie de chiens présentant un carcinome épidermoïde non amygdalien, et traités par mégavoltage, n'a été réalisée. Par ailleurs, l'ensemble des cas de notre étude ont été traités par les mêmes cancérologues, au sein de la même structure, ce qui implique une certaine continuité dans la prise en charge et la mise en pratique des protocoles thérapeutiques envisagés.

De plus, un des atouts majeurs de notre étude réside dans le fait que nous avons pu obtenir, relativement facilement, un large éventail de données post-radiothérapie auprès des vétérinaires traitant et propriétaires de chaque chien de notre échantillon. Nous avons ainsi pu récolter un maximum d'informations relatives au suivi des cas de l'étude.

Néanmoins, notre étude présente certaines limites qu'il est essentiel de relever, afin de ne pas tirer de conclusions trop hâtives de nos observations.

2) Limites

2.1) Remarques générales

Une limite importante de notre étude réside en l'absence de protocoles de traitement standardisés. Ainsi certains cas ont par exemple reçu tel type de traitement chirurgical suivi de tel protocole de radiothérapie, qui peut différer d'un autre cas pourtant similaire, si une séance a été, par exemple, ratée puis rattrapée. Certains cas ont peut-être également bénéficié de chimiothérapie (anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens) avant leur prise en charge

par le centre vétérinaire MICEN VET, sans que cela ait été rapporté, ce qui peut biaiser l'interprétation finale de nos résultats.

Par ailleurs, notre étude ne présente pas de groupe contrôle, qui serait constitué de chiens, atteints d'un carcinome épidermoïde non amygdalien, et non traités par radiothérapie. Il est donc impossible de savoir, grâce à notre étude, si la radiothérapie par mégavoltage apporte effectivement une plus-value significative sur le temps de survie des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien. Cependant, l'élaboration d'une telle étude où les cas seraient attribués aléatoirement, soit dans le groupe traité par radiothérapie, soit dans le groupe contrôle, ne serait pas éthique vu le consensus actuel sur les bienfaits de la radiothérapie sur ce type de cancer buccal.

Un cas de notre étude a développé un améloblastome acanthomateux avant le diagnostic de son carcinome épidermoïde non amygdalien. L'améloblastome avait été traité efficacement par chirurgie et radiothérapie mais il serait intéressant de savoir si la présence de cette tumeur a favorisé le développement ultérieur du carcinome épidermoïde de ce chien, ce qu'il n'est pas possible de conclure dans notre étude.

2.2) Inférence statistique et causale

Dans cette partie, nous allons reprendre chacune des expositions d'intérêt qui présentaient ($p \leq 0,05$ avec le test du logrank) ou non ($p > 0,05$) un impact significatif sur les temps de survie des cas de notre étude, afin de discuter de la possibilité de réaliser de l'inférence statistique et causale.

Faire de l'inférence statistique, c'est affirmer qu'à partir de l'association estimée dans l'échantillon, il y a de grandes chances pour qu'il existe une association réelle dans la population (si l'association est significative), ou qu'il y a des chances pour qu'il n'existe pas d'association réelle dans la population (si l'association n'est pas significative).

Faire de l'inférence causale, c'est affirmer qu'à partir de l'association estimée dans l'échantillon, il y a de grandes chances pour qu'il existe une association causale réelle dans la population (si l'association est significative), ou qu'il y a des chances pour qu'il n'existe pas d'association causale réelle dans la population (si l'association n'est pas significative). L'inférence causale nous permet donc d'identifier des facteurs de risque de rapidité de survenue du décès chez les chiens présentant un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien traités par mégavoltage.

Nous allons pour cela devoir discuter des éventuels biais d'association relatifs à chaque exposition concernée.

Un biais est un écart systématique entre l'estimation d'un indicateur (risque relatif, odds ratio...), et la valeur réelle de cet indicateur dans la population cible, à savoir les chiens atteints de carcinome épidermoïde buccal non amygdalien traités par mégavoltage.

L'indicateur estimé est d'autant plus éloigné de l'indicateur causal que l'indicateur estimé est biaisé par du biais d'association.

Trois types de biais d'association existent : le biais de sélection, le biais de classement, et le biais de confusion.

2.3) Présentation des biais

Le biais de sélection

Nous ne discuterons que très brièvement du biais de sélection, car notre étude est une enquête de cohorte, et que notre échantillon a été constitué indépendamment du statut décédé ou non des individus, et indépendamment du statut exposé ou non des individus aux différentes expositions d'intérêt relevées. Notre étude n'est à priori pas concernée par ce type de biais.

Une des choses importantes à souligner cependant réside dans le fait que notre échantillon est constitué d'individus traités exclusivement à MICEN VET, par mégavoltage soit délivré par un accélérateur à l'Orion, soit par un accélérateur Clinac DMX. On pourrait se demander si les accélérateurs de MICEN VET sont plus efficaces que d'autres accélérateurs disponibles en France, ou si les cancérologues responsables de la correcte réalisation du traitement à MICEN VET sont plus compétents que les autres cancérologues de France, ce qui pourrait engendrer un biais de sélection non négligeable.

Cependant, il est raisonnable de penser que le mégavoltage est délivré de façon identique par tous les accélérateurs de particules, car il représente une certaine quantité d'énergie, et n'est à priori pas délivré de façon différente selon le type de machine. Les accélérateurs peuvent néanmoins délivrer une quantité de mégavoltage plus ou moins importante, et disposent parfois de technologies supplémentaires utiles (comme la dosimétrie informatisée) permettant d'augmenter la précision du traitement de radiothérapie (seuls deux cas de notre étude ont bénéficié de la dosimétrie informatisée).

Le biais de classement

L'origine du biais de classement est une erreur de classement d'un cas de notre étude, sur une de nos expositions d'intérêt et/ou sur le statut décédé ou non de cet individu. Nous pouvons d'ores et déjà déduire qu'aucune erreur de classement n'a été faite sur le statut décédé ou non d'un individu. En effet, un suivi téléphonique a été réalisé avec tous les vétérinaires traitant ou propriétaires des chiens de notre échantillon, et le statut effectivement décédé ou non à la date du dernier contrôle ou suivi téléphonique, a toujours été renseigné. La date exacte d'un éventuel décès était systématiquement notée.

Par contre il est fort possible que des erreurs de classement sur chacune de nos expositions d'intérêt se soient produites.

Le biais de classement non différentiel a pour origine une erreur de classement d'un cas, sur une de nos expositions d'intérêt, indépendamment du statut décédé ou non du cas en

question. Ce dernier diminue toujours la force de l'association entre une exposition d'intérêt et la rapidité de survenue du décès des chiens de l'étude.

Trois situations de biais de classement non différentiel sont possibles, comme nous l'indique le tableau 41 ci-dessous.

Tableau 41 : Les situations où il y a biais de classement non différentiel

	Estimation de l'exposition d'intérêt sur une partie ou la totalité des cas
Situation 1	Globalement, l'exposition est sur-estimée
Situation 2	Globalement, l'exposition est sous-estimée
Situation 3	L'erreur de classement est aléatoire

Le biais de classement différentiel a pour origine une erreur de classement d'un cas, sur une de nos expositions d'intérêt, dépendamment du statut décédé ou non du cas en question. En fonction des situations, le biais de classement différentiel augmente ou diminue la force de l'association (cf Tableau 42 ci-dessous).

Tableau 42 : Les situations où il y a biais de classement différentiel

		Estimation de l'exposition parmi les cas décédés et les non-décédés
Augmente la force de l'association	<i>Situation 1</i>	L'exposition est sur-estimée sur une partie (ou la totalité) des cas décédés, et sous-estimée sur une partie (ou la totalité) des non décédés
	<i>Situation 2</i>	L'exposition est sur-estimée sur une partie (ou la totalité) des cas décédés, et estimée correctement parmi les non décédés
	<i>Situation 3</i>	L'exposition est estimée correctement parmi les cas décédés, et sous-estimée sur une partie (ou la totalité) des non décédés
Diminue la force de l'association	<i>Situation 4</i>	L'exposition est sous-estimée sur une partie (ou la totalité) des cas décédés, et sur-estimée sur une partie (ou la totalité) des non décédés
	<i>Situation 5</i>	L'exposition est sous-estimée sur une partie (ou la totalité) des cas décédés, et estimée correctement parmi les non décédés
	<i>Situation 6</i>	L'exposition est estimée correctement parmi les cas décédés, et sur-estimée sur une partie (ou la totalité) des non décédés

Le biais de confusion

Un facteur de confusion est une exposition, qui est telle que si elle n'a pas été prise en compte dans nos analyses, l'indicateur estimé dans notre échantillon, servant à mettre en évidence, ou non, une éventuelle association entre une exposition d'intérêt et la rapidité de survenue du décès, sera de fait éloigné de l'indicateur causal dans la population.

Un indicateur estimé est biaisé par du biais de confusion, si un facteur de confusion existe et s'il n'a pas été pris en compte dans l'estimation de l'indicateur en question.

Un facteur de confusion potentiel est une exposition qui peut jouer un rôle de confusion dans l'étude de l'association entre une de nos expositions d'intérêt et les temps de survie des cas de l'étude.

Trois conditions sont requises pour qu'une exposition constitue un facteur de confusion potentiel :

- celle-ci doit être ni une conséquence de l'exposition d'intérêt impliquée dans l'association initiale, ni une conséquence du temps de survie de l'animal,
- l'exposition étudiée comme éventuel facteur de confusion potentiel doit être associée à l'exposition d'intérêt concernée dans l'échantillon, avec $p < 0,20$,
- l'exposition étudiée comme éventuel facteur de confusion potentiel doit être associée à la survenue du décès dans l'échantillon, avec $p < 0,20$,

La prise en compte d'un facteur de confusion élimine le biais de confusion dû à ce facteur de confusion. Plus nous prendrons en compte de facteurs de confusion, plus l'indicateur estimé dans l'échantillon sera proche de l'indicateur causal dans la population.

Une association entre une exposition et les temps de survie dans notre échantillon est dite brute si elle ne prend en compte aucun facteur de confusion. L'association brute est d'autant plus éloignée de l'association causale, que les biais de confusion sont nombreux et/ou importants, et ce indépendamment des biais de sélection ou de classement.

EN CONCLUSION

La présence de biais de sélection et de classement peut compromettre l'inférence statistique.

La présence de biais de sélection, de classement et de confusion peut compromettre l'inférence causale.

Nous rappelons enfin que notre étude n'est à priori pas biaisée par du biais de sélection, et donc nous n'en parlerons pas dans les parties à suivre.

Une exposition d'intérêt est une exposition dont on cherche à savoir si elle est associée causalement à la rapidité de survenue du décès des chiens présentant un carcinome épidermoïde non amygdalien traités par mégavoltage, donc dont on cherche à savoir si elle est un facteur de risque (ou de protection) de rapidité de survenue du décès.

Pour cela, c'est-à-dire pour réaliser de l'inférence causale sur une de nos expositions d'intérêt, il faut non seulement discuter des biais de sélection et de classement, mais il faut également prendre en compte l'ensemble des facteurs de confusion potentiels engendrant possiblement un biais de confusion.

Dans notre étude, c'est-à-dire dans le cadre d'une analyse de survie, un modèle de régression de Cox doit être utilisé, et permet la prise en compte des facteurs de confusion potentiels pour chaque exposition d'intérêt concernée. Ce dernier a été réalisé pour certaines expositions d'intérêt qui nous paraissaient pertinentes pour diverses raisons :

- soit l'association entre l'exposition concernée, et le temps de survie des cas de notre étude, n'était pas significative *via* le test du logrank, alors qu'elle l'est dans la littérature,

- soit l'association était significative dans notre étude, *via* le test du logrank, alors qu'elle ne l'est pas dans la littérature,
- soit le résultat que nous avons trouvé dans notre étude nous paraît étrange ou important, et la prise en compte d'un facteur de confusion potentiel nous a paru utile.

2.4) Le modèle de régression de Cox

Le modèle de Cox est un modèle multivarié qui permet notamment d'étudier la relation causale entre une de nos expositions d'intérêt et la rapidité de survenue du décès des chiens de notre étude en prenant en compte ≥ 1 facteur de confusion potentiel à la fois.

Les facteurs de confusion potentiels peuvent être d'autres expositions d'intérêt de notre étude ou de la littérature, ou bien d'autres expositions à prendre en compte, du moment qu'ils vérifient les trois critères indispensables, inhérents à la définition d'un facteur de confusion potentiel, et cités précédemment (cf *troisième partie* II) 2) 2.3)).

Il est important de souligner que notre étude comptabilise en tout 21 cas décédés. Dans notre échantillon, le modèle de Cox ne permet alors d'ajuster une exposition d'intérêt que sur un facteur de confusion potentiel à la fois. Ceci est une limite majeure à faire de l'inférence causale, car il est très peu probable qu'une association entre une exposition d'intérêt et le temps de survie des cas de notre échantillon, ne soit biaisée que par un seul facteur de confusion.

Dans la suite de cette étude, nous allons également faire l'hypothèse forte qu'il y a absence d'interaction entre une de nos expositions d'intérêts, et un facteur de confusion potentiel lors de l'ajustement de ce dernier. Nous allons discuter des biais de classement et de confusion de chaque exposition d'intérêt ayant été identifiée comme ayant ou non un impact significatif sur les temps de survie des cas de notre étude. Le modèle de Cox n'a pas été réalisé sur toutes les expositions d'intérêt de notre étude.

2.5) Expositions n'influant pas de façon significative le temps de survie des cas de notre étude

Dans cette partie, nous allons reprendre chacune des expositions d'intérêt qui n'étaient pas associées statistiquement au temps de survie des cas de notre étude ($p > 0,05$ avec le test du logrank), afin de discuter de la possibilité de réaliser de l'inférence statistique et causale, pour identifier si ces expositions d'intérêt ne constituent effectivement pas des facteurs de risque de la rapidité de survenue du décès de chiens atteints de carcinome épidermoïde non amygdalien, et traités par mégavoltage.

Nous n'avons pas recherché de facteurs de confusion potentiels pour toutes les expositions d'intérêt relevées dans notre étude. Seules celles qui nous ont paru pertinentes ont bénéficié d'une recherche approfondie.

a) Le sexe des individus ($X^2 = 1,5$; $p = 0,22$)

→ **Biais de classement**

À priori, aucune erreur de classement (différentielle ou non différentielle) sur le statut sexuel d'un individu n'a pu se produire. En effet, le statut sexuel d'un chien est systématiquement renseigné à MICEN VET avant tout traitement de radiothérapie. Nous considérons comme négligeable le risque qu'un propriétaire ait oublié, ou volontairement caché, le statut stérilisé ou non de son animal.

Par conséquent, en l'absence de biais de sélection et de classement, vu que l'association brute estimée dans notre échantillon entre le sexe des individus, et leur temps de survie est non significative, **il y a des chances** pour qu'il n'existe pas d'association réelle, dans la population des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien traités par mégavoltage.

→ **Biais de confusion**

Il est par contre probable qu'un ou plusieurs facteurs de confusion potentiels existent. Nous ne les prenons pas en compte dans notre étude, car nous ne pensons pas que ces derniers jouent un rôle de confusion majeure dans l'étude de l'association entre le sexe des individus et les temps de survie des cas de notre échantillon. Aucune inférence causale n'est à priori réalisable sur cette exposition d'intérêt.

Cependant, nous pouvons tout de même conclure, qu'en l'absence de biais de sélection, de classement et de confusion, ou si l'on considère que d'éventuels facteurs de confusion existent, mais qu'ils n'ont pas joué un rôle de confusion majeur dans l'étude de l'association causale entre le sexe des individus, et le temps de survie, alors nous pouvons déduire **qu'il y a des chances pour qu'il n'existe pas d'association causale réelle**, entre le sexe des individus et la rapidité de survenue du décès, dans la population des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde non amygdalien, et traités par mégavoltage.

Si l'on garde en tête toutes ces considérations, le sexe ne serait donc **pas un facteur de risque** de rapidité de survenue du décès des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien, et traités par mégavoltage.

Cela n'a également jamais été décrit dans la littérature.

b) La localisation maxillaire ou mandibulaire du cancer ($X^2 = 0,02$; $p = 0,89$)

→ **Biais de classement**

À priori, aucune erreur de classement (différentielle ou non différentielle) sur la localisation maxillaire ou mandibulaire du carcinome épidermoïde buccal d'un cas n'a pu se produire dans notre étude.

En effet, un des principes fondamental de la radiothérapie réside dans l'identification de la localisation précise du carcinome épidermoïde au sein de la cavité buccale. La distinction

entre localisation maxillaire et mandibulaire est aisée, notamment si l'on considère le large éventail d'examen complémentaires utilisés pour le bilan d'extension local et régional (examen tomodensitométrie...). Nous pouvons donc considérer, que la classification faite par les oncologues en charge du cas entre ces deux localisations, est correcte.

Un biais de classement non différentiel, donc indépendamment du statut décédé ou non d'un cas, est donc peu probable.

La littérature décrit cependant un pronostic plus sombre en ce qui concerne les carcinomes épidermoïdes maxillaires. En effet, leur résection chirurgicale est souvent plus compliquée, notamment car l'extension nasale et/ou orbitaire du cancer est fréquente dans cette région. Les structures avoisinantes (comme l'encéphale) sont également plus radiosensibles, ce qui rend la radiothérapie plus difficilement réalisable.

Prenons l'exemple d'un cas effectivement décédé au cours du suivi. Nous aurions pu être tentés de classer ce cas dans la colonne « localisation maxillaire », le pronostic de celle-ci étant considéré comme plus sombre dans la littérature. Ce cas de figure ne s'est jamais réalisé, car le statut décédé ou non d'un individu, nous a été délivré après que nous ayons classé les cas selon la localisation maxillaire ou mandibulaire de leur cancer.

Un biais de classement différentiel, donc dépendant du statut décédé ou non d'un individu, est peu probable.

Par conséquent, en l'absence de biais de sélection et de classement, vu que l'association brute estimée dans notre échantillon entre la localisation maxillaire ou mandibulaire du cancer, et la survenue du décès des cas de l'étude est non significative, **il y a des chances** pour qu'il n'existe pas d'association réelle, dans la population des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien traités par mégavoltage.

→ **Biais de confusion**

Six expositions d'intérêt ont été recherchées comme facteurs de confusion potentiels (la présence d'une pathologie concomitante au traitement, la localisation rostrale/centrale ou caudale du cancer dans la cavité buccale, le stade clinique des individus, l'âge des patients, leur poids et la visée palliative ou curative du traitement de radiothérapie). Aucune de ces expositions d'intérêt n'étaient associées à la localisation maxillaire ou mandibulaire du cancer, et donc aucune ne remplissait complètement les critères inhérents à la définition d'un facteur de confusion potentiel.

D'autres expositions d'intérêt, comme le degré d'inflammation de la lésion tumorale, ou le type de radiothérapie utilisé (post-opératoire ou seule), auraient également pu être explorées comme éventuels facteurs de confusion potentiels, mais cela ne nous a pas paru utile.

Il est fort probable que des facteurs de confusion aient biaisé l'association brute entre la localisation maxillaire ou mandibulaire du cancer et le temps de survie des cas de l'étude, dans notre échantillon. Nous n'avons pas poussé davantage les investigations, et nous supposons malgré tout, que si de tels facteurs de confusion existent, ils n'ont pas joué un rôle de confusion majeure.

En conclusion, en l'absence de biais de sélection, de classement et de confusion, ou si l'on considère que d'éventuels facteurs de confusion existent, mais qu'ils n'ont pas joué un rôle de confusion majeur dans l'étude de l'association causale entre la localisation maxillaire ou mandibulaire du carcinome épidermoïde, et le temps de survie, alors nous pouvons déduire **qu'il y a des chances pour qu'il n'existe pas d'association causale réelle**, entre la localisation maxillaire ou mandibulaire du cancer et la rapidité de survenue du décès, dans la population des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde non amygdalien, et traités par mégavoltage.

Si l'on garde en tête toutes ces considérations, la localisation maxillaire ou mandibulaire du carcinome au sein de la cavité buccale ne serait donc **pas un facteur de risque** de rapidité de survenue du décès des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien, et traités par mégavoltage. Cela n'a également jamais été décrit dans la littérature.

c) Le degré d'inflammation de la lésion tumorale ($X^2 = 3,7$; $p = 0,06$)

→ **Biais de classement**

Il est possible que des **erreurs de classement différentielles** sur le degré d'inflammation de la lésion tumorale se soient produites dans notre échantillon, même si le statut décédé ou non d'un cas nous soit parvenu que bien plus tard.

En effet, bien que cela ne soit pas encore prouvé chez le chien, il est admis chez l'homme, qu'un processus inflammatoire sévère est plus fréquemment présent chez les sous-types histologiques peu différenciés (cf *première partie II*) 1) 1.2) b)).

Par ailleurs, il est également admis que les patients présentant un carcinome épidermoïde conventionnel bien différencié, ont un meilleur pronostic que les patients présentant un sous-type de carcinome buccal rare (comme le carcinome sarcomatoïde), ou peu différencié. Aucune étude ne prouve cependant cela chez le chien (cf *première partie II*) 1) 1.2) b)).

Si l'on pousse le raisonnement plus loin, on pourrait donc penser qu'un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien présentant une inflammation importante, a plus de risques d'être un sous-type histologique rare ou peu différencié, et présente donc davantage de risques d'avoir un comportement plus agressif qu'un autre carcinome épidermoïde au degré d'inflammation moindre.

Les informations fournies par le vétérinaire traitant, ou par le dossier de l'animal, n'étaient pas toujours claires concernant l'aspect macroscopique de la lésion tumorale. Pour ces cas-là, il est possible que nous ayons été influencés par le bilan d'extension et le pronostic présumé de l'animal (sans jamais toutefois connaître le statut décédé ou non du cas en question). Les lésions tumorales, des chiens qui nous paraissaient présenter un moins bon pronostic que d'autres, ont pu être classées dans le groupe « inflammation importante », alors qu'en réalité elles n'avaient pas à en faire partie.

De la même façon, les lésions tumorales, des chiens qui nous paraissaient présenter un meilleur pronostic que d'autres, ont pu être classées dans le groupe « inflammation moindre »,

alors qu'en réalité elles n'avaient pas à en faire partie (pour les cas où le manque d'information nous empêchait de conclure de façon objective).

Nous rappelons que ces erreurs de classement sont basées sur des suppositions (individus plus ou moins à risque de décéder), mais que le statut décédé ou non d'un cas, n'était jamais connu au moment de la description macroscopique de la lésion tumorale, dans notre protocole. Malgré cela, ces erreurs de classement se sont produites de façon différentielle, entre les individus que nous avons considéré comme étant plus à risques de décéder rapidement, des individus à priori moins à risques.

Il est donc possible **qu'un degré important d'inflammation de la lésion tumorale ait été sur-estimé parmi les individus décédés, et sous-estimé parmi les individus non décédés**. De la même façon, une inflammation moindre de la lésion tumorale a pu être sous-estimée parmi les individus décédés, et sur estimée parmi les individus non décédés.

Dans cette situation-là, le biais de classement différentiel a **augmenté la force de l'association** dans notre échantillon, entre le degré d'inflammation tumorale et le temps de survie des cas de l'étude. Sans ce biais de classement différentiel, l'association dans notre échantillon serait en fait, **encore plus non significative**.

Il est également **possible** que des **erreurs de classement non différentielles**, c'est-à-dire indépendamment du statut décédé ou non des individus de notre échantillon, **se soient produites**.

En effet, quantifier l'inflammation d'une lésion, qu'elle soit buccale, cutanée, tumorale ou non, est un acte subjectif, et il est possible que des lésions considérées comme modérément inflammées par certains vétérinaires, soient considérées par d'autres comme des lésions présentant une inflammation importante, et inversement.

Ces erreurs de classement non différentielles qui ont pu se produire au cours de la récolte des données étaient **aléatoires**.

Les erreurs de classement engendrent systématiquement des biais de classement. Le biais de classement non différentiel, présenté ci-dessus, **diminue la force de l'association** entre le degré d'inflammation de la lésion tumorale et la rapidité de survenue du décès des chiens de l'étude. Sans ce biais-là, **l'association aurait pu devenir significative** dans notre échantillon.

Vu la présence de biais de classement différentiel et non différentiel, et vu que ceux-ci ont modifié notre association brute initiale dans des sens contraires, malgré l'absence de biais de sélection, **nous ne pouvons pas** faire d'inférence statistique sur l'association entre le degré d'inflammation macroscopique de la lésion tumorale, et la rapidité de survenue du décès des cas de l'étude.

→ **Biais de confusion**

Il est fort probable que de nombreux facteurs de confusion potentiels existent et aient effectivement engendré des biais de confusion faussant l'estimation de l'association entre le degré d'inflammation de la lésion tumorale et le temps de survie, dans notre échantillon.

L'association entre le degré d'inflammation tumorale et le temps de survie est sujette à controverses dans la littérature (cf *première partie II*) 1) 1.2) b)). De plus, comme nous l'avons vu précédemment, des biais de classement ont été identifiés et ne nous permettent pas de réaliser de l'inférence statistique sur cette association.

C'est pour ces raisons, que nous avons décidé d'identifier au moins un facteur de confusion potentiel pertinent, et d'ajuster notre association initiale (c'est-à-dire l'association brute dans notre échantillon) sur ce facteur de confusion potentiel, à l'aide du modèle de régression de Cox, pour nous donner une idée plus précise de la réalité de cette association dans la population.

Cependant, nous rappelons que, vu la petite taille de notre échantillon, et le faible nombre de décès (21 en tout), il n'est pas possible d'ajuster sur plus d'un facteur de confusion potentiel à la fois, et que l'inférence causale n'est en théorie pas envisageable sur cette exposition d'intérêt.

Nous supposons, que le stade clinique des individus de l'étude, constitue un facteur de confusion potentiel éventuel. Pour confirmer cette hypothèse, nous devons vérifier que cette exposition vérifie les trois critères inhérents à la définition d'un facteur de confusion potentiel :

- dans notre échantillon, le stade clinique est associé significativement au temps de survie des cas de notre étude, et $p = 0,01 < 0,20$,
- dans notre échantillon, le stade clinique est associé significativement au degré d'inflammation de la lésion tumorale, et $p = 0,03 < 0,20$,
- le stade clinique n'est ni une conséquence du décès des individus, ni une conséquence du degré d'inflammation de la lésion tumorale.

Le modèle de régression de Cox a été utilisé pour ajuster sur ce facteur de confusion potentiel, en partant du principe qu'il n'existait pas d'interaction entre le stade clinique des individus, et le degré d'inflammation de la lésion tumorale. Les résultats de cette régression sur une variable d'ajustement (à savoir le stade clinique des individus) sont rassemblés dans le tableau 43 ci-après.

Avant ajustement, voici les valeurs de risque relatif et p relatifs au degré d'inflammation de la lésion tumorale, obtenues *via* le modèle de Cox : **risque relatif = 2,60 et $p = 0,06$.**

Tableau 43 : Résultats du modèle de régression de Cox sur le degré d'inflammation de la lésion tumorale ajusté sur le stade clinique des individus

		Risque relatif	<i>p</i>
Exposition d'intérêt	Degré d'inflammation tumorale	1,49	0,50
Facteur de confusion potentiel	Stade clinique	3,34	0,07

Ainsi, nous observons que le risque relatif de notre exposition d'intérêt « degré d'inflammation tumorale » est plus faible après ajustement sur le stade clinique des individus ($1,49 < 3,34$), et que le p est désormais très supérieur à 0,05 après ajustement ($p = 0,50$), rendant l'association entre le degré d'inflammation tumorale, et le temps de survie des chiens de l'étude, davantage non significative.

Le stade clinique **a effectivement joué un rôle de confusion** dans l'étude de l'association causale entre le degré d'inflammation de la lésion tumorale, et le temps de survie des chiens de notre échantillon. Par ailleurs, il semblerait que le stade clinique ait engendré un biais de confusion important, le risque relatif après ajustement étant plus de deux fois inférieur au risque relatif brut.

L'association entre le degré d'inflammation du cancer buccal et le temps de survie des cas de notre étude **reste non significative** dans notre échantillon (nous pourrions même dire qu'elle est **encore plus** non significative), et ce, quelle que soit le stade clinique des individus de l'étude (à condition qu'il n'existe aucune interaction entre le degré d'inflammation macroscopique du cancer, et le stade clinique).

Le biais de classement non différentiel identifié précédemment a tendance à diminuer la force de l'association entre le degré d'inflammation de la lésion tumorale et le temps de survie des cas de l'étude. Le stade clinique a lui engendré un biais de confusion fort, dans le sens de l'association brute initiale, c'est-à-dire confortant la non significativité de l'association entre le degré d'inflammation tumorale et le temps de survie des individus de l'étude (tout comme le biais de classement différentiel relevé précédemment).

Parmi toutes nos autres expositions d'intérêt, seule une autre constitue un facteur de confusion potentiel (vérifiant les 3 critères inhérents à la définition d'un facteur de confusion potentiel) : la présence ou l'absence d'une extension nasale et orbitaire.

Il est possible d'ajuster de nouveau l'association brute entre le degré d'inflammation tumorale et le temps de survie des cas de notre échantillon sur ce facteur de confusion potentiel là, mais nous ne pouvons pas ajuster notre association brute initiale sur plus d'un facteur de confusion potentiel à la fois.

Après ajustement sur la présence ou l'absence d'une extension nasale et orbitaire, l'association entre le degré d'inflammation de la lésion tumorale et le temps de survie des cas de l'étude était encore davantage non significative (risque relatif = 2,03 et $p = 0,26$). La présence ou l'absence d'une extension nasale et orbitaire a également joué un rôle de

confusion (moins conséquent que le stade clinique) dans l'estimation de l'association entre le degré d'inflammation tumorale et le temps de survie des cas de notre étude

Si l'on considère nos quatre biais identifiés (deux de classement et deux de confusion), et que nous supposons que les deux biais de confusion, et que le biais de classement différentiel, surpassent le biais de classement non différentiel précédemment relevé (que l'on suppose faible), alors l'association entre le degré d'inflammation macroscopique du carcinome buccal et le temps de survie des cas de l'étude reste non significative. Il est malheureusement impossible d'ajuster sur plus d'un facteur de confusion potentiel à la fois dans notre échantillon. Nous supposons alors que le stade clinique, et la présence ou l'absence d'une extension nasale et/ou orbitaire du cancer sont les seuls facteurs ayant joué un rôle de confusion.

En conclusion, si l'on considère que le biais de classement non différentiel relatif au degré d'inflammation de la lésion tumorale, est relativement faible, et qu'il n'existe aucun autre biais de classement différentiel (que celui dont nous avons déjà parlé) ou de sélection, et que le stade clinique des individus et la présence ou l'absence d'une extension nasale et ou orbitaire constituent les seuls expositions ayant joué un rôle de confusion dans l'étude de l'association causale entre le degré d'inflammation de la lésion tumorale et la rapidité de survenue du décès, alors nous pouvons déduire **qu'il y a des chances** pour qu'il n'existe pas **d'association causale réelle**, entre le degré d'inflammation tumorale et la rapidité de survenue du décès, dans la population des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde non amygdalien, et traités par mégavoltage.

Si l'on garde en tête toutes ces considérations, le degré d'inflammation de la lésion tumorale ne serait donc **pas un facteur de risque** de rapidité de survenue du décès des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien, et traités par mégavoltage.

Il reste cependant très probable que d'autres facteurs de confusion potentiels existent, mais il n'est pas possible de tous les prendre en compte, en même temps, dans un même modèle de Cox multivarié (la taille et le nombre de décès de notre échantillon nous en empêche).

- d) La présence ou l'absence d'une adénomégalie avant radiothérapie ($X^2 = 0,5$; $p = 0,48$)

→ **Biais de classement**

À priori, aucune erreur de classement différentielle sur la présence ou l'absence d'une adénomégalie régionale, avant le traitement de radiothérapie, n'a pu se produire. En effet, le statut décédé ou non d'un cas était connu bien après l'obtention du dossier de l'animal, et donc de la lecture des résultats de différents examens cliniques ou du compte-rendu du bilan d'extension régional. Aucune adénomégalie n'a été renseignée dans notre base de données, après la réception d'informations concernant le décès éventuel d'un cas.

Il est par contre **possible** que des **erreurs de classement non différentielles**, c'est-à-dire indépendamment du statut décédé ou non des individus de notre échantillon, **se soient produites**. En effet, pour la plupart des cas, l'information sur la présence ou l'absence d'une adénomégalie avant traitement était fournie, à la fois par les résultats d'un ou plusieurs examens cliniques, mais également grâce au compte-rendu du bilan d'extension régional. Aucune erreur n'a a priori été faite lorsque l'information était disponible. Par contre, pour trois cas de notre étude, aucune information sur une éventuelle adénomégalie régionale n'était disponible. Par conséquent, les nœuds lymphatiques locorégionaux de ces trois cas ont été considérés comme normaux (aussi bien leur taille, que leur consistance, et que leur caractère non métastatique).

Les erreurs de classement non différentielles, faites sur l'aspect hypertrophié ou non des nœuds lymphatiques locorégionaux avant le traitement de radiothérapie, ont plutôt eu tendance à **sous-estimer de façon globale** la proportion d'adénomégalies locorégionales avant traitement.

Les erreurs de classement engendrent systématiquement des biais de classement. Le biais de classement non différentiel présenté ci-dessus, diminue la force de l'association entre la présence d'une adénomégalie régionale et la rapidité de survenue du décès des chiens de l'étude. Sans ce biais-là, l'association aurait pu devenir significative dans l'échantillon. Cependant, il nous semble raisonnable de penser que si une adénomégalie était effectivement présente chez un des trois cas, elle aurait été vraisemblablement relevée, et renseignée par les vétérinaires en charge du cas, compte-tenu du contexte de la maladie. Il reste néanmoins possible qu'un oubli, qu'une erreur médicale, ou qu'un défaut de lecture d'un dossier ait engendré une erreur de classement non différentielle.

Par conséquent, si l'on considère que le biais de classement identifié dans cette partie, est faible et ne remet pas en cause l'inférence statistique et causale, et qu'il n'existe aucun autre biais de classement ni de sélection, vu que l'association brute estimée dans notre échantillon entre la présence ou l'absence d'une adénomégalie, et le temps de survie des cas de l'étude est non significative, **il y a des chances** pour qu'il n'existe pas d'association réelle, dans la population des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien traités par mégavoltage.

→ **Biais de confusion**

Il est probable que des facteurs de confusion potentiels existent et aient effectivement engendré des biais de confusion faussant l'estimation de l'association entre la présence ou l'absence d'une adénomégalie régionale et le temps de survie, dans notre échantillon. Parmi toutes nos expositions d'intérêt, aucune ne constitue un facteur de confusion potentiel.

En conclusion, si l'on considère que le biais de classement identifié précédemment, est faible et ne remet pas en cause l'inférence statistique et causale, et qu'il n'existe aucun autre biais de classement, ni de sélection, ni de confusion, ou que si d'éventuels facteurs de confusion existent, ils n'ont pas joué un rôle de confusion majeur dans l'étude de l'association

causale entre la présence ou l'absence d'une adénomégalie, et le temps de survie, alors nous pouvons déduire **qu'il y a des chances pour qu'il n'existe pas d'association causale réelle**, entre la présence ou l'absence d'une adénomégalie locorégionale et la rapidité de survenue du décès, dans la population des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde non amygdalien, et traités par mégavoltage.

Si l'on garde en tête toutes ces considérations, la présence ou l'absence d'une adénomégalie locorégionale ne serait donc **pas un facteur de risque** de rapidité de survenue du décès des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien, et traités par mégavoltage.

e) Extension nasale et/ou orbitaire ($X^2 = 3,4$; $p = 0,06$)

→ **Biais de classement**

À priori, aucune erreur de classement différentielle sur la présence ou l'absence d'une extension nasale et/ou orbitaire du carcinome épidermoïde non amygdalien, n'a pu se produire. En effet, le statut décédé ou non d'un cas était connu après les résultats du bilan d'extension local.

Il est par contre **possible** que des **erreurs de classement non différentielles**, c'est-à-dire indépendamment du statut décédé ou non des individus de notre échantillon, **se soient produites**.

Nous allons nous intéresser dans ce paragraphe aux chiens ayant présenté un carcinome épidermoïde en région maxillaire, car c'est les seuls cas de notre étude concernés par la présence ou l'absence d'une extension nasale et/ou orbitaire. Dans la majorité des cas, les résultats du bilan d'extension étaient clairs quant à la présence d'une extension nasale et/ou orbitaire, et étaient souvent confirmés par les rapports de chirurgie ultérieurs.

Cependant, pour certains cas, les résultats n'étaient pas concluant au premier coup d'œil quant à la présence ou l'absence d'une extension nasale et/ou orbitaire. Si ces cas-là nous paraissaient douteux, il est possible que nous ayons cherché plus activement, et avec plus d'attention, dans les comptes-rendus d'imagerie et de chirurgie, si une extension nasale et/ou orbitaire était effectivement présente ou non.

Les autres cas de carcinome maxillaire qui ne nous paraissaient pas douteux, n'ont sans doute pas bénéficié d'une exploration aussi active de leur dossier.

Les erreurs de classement non différentielles, faites sur la présence ou l'absence d'une extension nasale et/ou orbitaire d'un carcinome épidermoïde non amygdalien localisé sur l'os maxillaire, ont plutôt eu tendance à **sous-estimer de façon globale** la proportion d'individus, dans notre échantillon, présentant un carcinome épidermoïde maxillaire, ayant envahi la région nasale et/ou orbitaire.

Les erreurs de classement engendrent systématiquement des biais de classement. Le biais de classement non différentiel présenté ci-dessus, diminue la force de l'association entre

la présence ou l'absence d'une extension nasale et ou orbitaire et la rapidité de survenue du décès des chiens de l'étude. Sans ce biais-là, l'association aurait pu devenir significative dans l'échantillon. Cette conclusion vaut à la fois si l'on considère notre échantillon de 32 cas dans son ensemble, mais également si l'on considère seulement les cas de carcinome maxillaire (18 chiens), car c'est les seuls concernés par ce biais de classement non différentiel. Dans les deux situations, les associations étaient non significatives *via* le test du logrank.

Cependant, il nous semble raisonnable de penser que ce biais de classement non différentiel, s'il existe réellement, est faible. Il reste néanmoins possible qu'un oubli, qu'une erreur médicale, ou qu'un défaut de lecture d'un dossier ait engendré un biais de classement non différentiel.

Par conséquent, si l'on considère que le biais de classement identifié dans cette partie, est faible et ne remet pas en cause l'inférence statistique et causale, et qu'il n'existe aucun autre biais de classement ni de sélection, vu que l'association brute estimée dans notre échantillon entre la présence ou l'absence d'une extension nasale et/ou orbitaire, et le temps de survie des cas de l'étude est non significative, **il y a des chances** pour qu'il n'existe pas d'association réelle, dans la population des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien (maxillaire) traités par mégavoltage.

→ **Biais de confusion**

Il est fort probable que de nombreux facteurs de confusion potentiels existent et aient effectivement engendré des biais de confusion faussant l'estimation de l'association entre la présence ou l'absence d'une extension nasale et/ou orbitaire et le temps de survie, dans notre échantillon.

Même si cela n'a pas été clairement décrit dans la littérature, il semble intuitif qu'un carcinome maxillaire envahissant la cavité nasale et/ou orbitaire présente un moins bon pronostic qu'un carcinome épidermoïde présentant une extension locale limitée.

C'est pour cette raison, que nous avons décidé d'identifier au moins un facteur de confusion potentiel pertinent, et d'ajuster notre association initiale (c'est-à-dire l'association brute dans notre échantillon) sur ce facteur de confusion potentiel, à l'aide du modèle de régression de Cox, pour nous donner une idée plus précise de la réalité de cette association dans la population.

Cependant, nous rappelons que, vu la petite taille de notre échantillon, et le faible nombre de décès (21 dans notre échantillon global de 32 cas), il n'est pas possible d'ajuster sur plus d'un facteur de confusion potentiel à la fois, et que l'inférence causale n'est en théorie pas envisageable sur cette exposition d'intérêt. De plus, nous ne pourrions ajuster notre association brute initiale (entre la présence ou l'absence d'extension nasale et/ou orbitaire et le temps de survie des cas de notre étude) que si nous considérons notre échantillon de 32 cas dans son ensemble, et non si nous considérons uniquement les cas de carcinome maxillaire (car ceux-ci ne comptabilisent en tout que 12 décès, ce qui n'est même pas suffisant pour ajuster sur un unique facteur de confusion potentiel).

Nous supposons, que la localisation du cancer au sein de la cavité buccale (rostrale/centrale *versus* caudale), constitue un facteur de confusion potentiel éventuel. Pour confirmer cette hypothèse, nous devons vérifier que cette exposition vérifie les trois critères inhérents à la définition d'un facteur de confusion potentiel :

- dans notre échantillon, la localisation du cancer au sein de la cavité buccale (rostrale/centrale *versus* caudale) est associé significativement au temps de survie des cas de notre étude, et $p = 0,03 < 0,20$,
- dans notre échantillon, la localisation du cancer au sein de la cavité buccale (rostrale/centrale *versus* caudale) est associé à la présence ou l'absence d'une extension nasale et/ou orbitaire, et $p = 0,19 < 0,20$,
- la localisation du cancer au sein de la cavité buccale (rostrale/centrale *versus* caudale) n'est ni une conséquence du décès des individus, ni une conséquence de l'éventuelle extension nasale et/ou orbitaire du cancer.

Le modèle de régression de Cox a été utilisé pour ajuster sur ce facteur de confusion potentiel, en partant du principe qu'il n'existait pas d'interaction entre la localisation du cancer au sein de la cavité buccale (rostrale/centrale *versus* caudale), et l'éventuelle extension nasale et/ou orbitaire du carcinome épidermoïde. Les résultats de cette régression sur une variable d'ajustement sont rassemblés dans le tableau 44 ci-dessous.

Avant ajustement, voici les valeurs de risque relatif et p relatifs à la présence ou l'absence d'une extension nasale et /ou orbitaire, obtenues *via* le modèle de Cox : **risque relatif = 2,30 et $p = 0,071$.**

Tableau 44 : Résultats du modèle de régression de Cox sur l'éventuelle extension nasale et/ou orbitaire du cancer ajustée sur la localisation du carcinome au sein de la cavité buccale (rostrale/centrale *versus* caudale)

		Risque relatif	p
Exposition d'intérêt	Extension nasale et/ou orbitaire	1,77	0,26
Facteur de confusion potentiel	Localisation du carcinome (rostrale/centrale ou caudale)	2,18	0,14

Ainsi, nous observons que le risque relatif de notre exposition d'intérêt « extension nasale et/ou orbitaire » est plus faible après ajustement sur la localisation rostrale/centrale ou caudale du cancer dans la cavité buccale ($1,77 < 2,30$), et que le p est désormais très supérieur à 0,05 après ajustement ($p = 0,26$), rendant l'association entre la présence ou l'absence d'une extension nasale et/ou orbitaire, et le temps de survie des chiens de l'étude, davantage non significative.

La localisation du carcinome au sein de la cavité buccale (rostrale/centrale *versus* caudale) **a effectivement joué un rôle de confusion** dans l'étude de l'association causale entre la présence ou l'absence d'une extension nasale et/ou orbitaire, et le temps de survie des chiens de notre échantillon. Par ailleurs, il semblerait que la localisation rostrale/centrale ou caudale

du carcinome au sein de la cavité buccale ait engendré un biais de confusion important, le risque relatif après ajustement étant très supérieur à celui avant ajustement.

L'association entre la présence ou l'absence d'une extension nasale et/ou orbitaire du carcinome, et le temps de survie des cas de notre étude, **reste non significative** dans notre échantillon (nous pourrions même dire qu'elle est **encore plus** non significative), et ce, quelle que soit la localisation rostrale/centrale ou caudale du cancer dans la cavité buccale (à condition qu'il n'existe aucune interaction entre ces deux expositions).

Parmi toutes nos autres expositions d'intérêt, seule une autre constitue un facteur de confusion potentiel (vérifiant les 3 critères inhérents à la définition d'un facteur de confusion potentiel) : le stade clinique des individus.

Il est possible d'ajuster de nouveau l'association brute entre la présence ou l'absence d'une extension nasale et/ou orbitaire du cancer, et le temps de survie des cas de notre échantillon sur ce facteur de confusion potentiel là, mais nous ne pouvons pas ajuster notre association brute initiale sur plus d'un facteur de confusion potentiel à la fois.

Après ajustement sur le stade clinique des individus, l'association entre la présence ou l'absence d'une extension nasale et/ou orbitaire du cancer, et le temps de survie des cas de l'étude était encore davantage non significative (risque relatif = 1,04 et $p = 0,95$). Le stade clinique des individus a également joué un rôle de confusion (plus conséquent que la localisation rostrale/centrale ou caudale du carcinome épidermoïde) dans l'estimation de l'association entre la présence ou l'absence d'une extension nasale et/ou orbitaire du cancer, et le temps de survie des cas de notre étude

Si l'on considère nos trois biais identifiés (un de classement et deux de confusion), et que nous supposons que les deux biais de confusion surpassent le biais de classement non différentiel précédemment relevé (que l'on suppose faible), alors l'association entre la présence ou l'absence d'une extension nasale et/ou orbitaire, et le temps de survie des cas de l'étude reste non significative. Il est malheureusement impossible d'ajuster sur deux facteurs de confusion à la fois, nous supposons alors que la localisation du carcinome épidermoïde au sein de la cavité buccale (rostrale/centrale *versus* caudale) est l'unique facteur ayant joué un rôle de confusion (le stade clinique provoquant un biais de confusion de toute manière dans le même sens).

En conclusion, si l'on considère que le biais de classement non différentiel relatif à la présence ou l'absence d'une extension nasale et/ou orbitaire du carcinome, est relativement faible, et qu'il n'existe aucun autre biais de classement ou de sélection, et que la localisation rostrale/centrale ou caudale du cancer constitue l'unique exposition ayant joué un rôle de confusion dans l'étude de l'association causale entre la présence ou l'absence d'une extension nasale et/ou orbitaire du carcinome, et la rapidité de survenue du décès, alors nous pouvons déduire **qu'il y a des chances** pour qu'il n'existe pas **d'association causale réelle**, entre la présence ou l'absence d'une extension nasale et/ou orbitaire du carcinome et la rapidité de survenue du décès, dans la population des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde non amygdalien, et traités par mégavoltage.

Si l'on garde en tête toutes ces considérations, la présence ou l'absence d'une extension nasale et/ou orbitaire du carcinome ne serait donc **pas un facteur de risque** de rapidité de survenue du décès des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien, et traités par mégavoltage.

f) Le degré de différenciation histologique ($X^2 = 0,5$; $p = 0,49$)

→ **Biais de classement**

À priori, aucune erreur de classement différentielle sur le degré de différenciation histologique du carcinome épidermoïde non amygdalien, n'a pu se produire. En effet, le statut décédé ou non d'un cas était connu après la prise de connaissance des résultats histologiques pré-opératoire et/ou post-opératoire.

Il est par contre **possible** que des **erreurs de classement non différentielles**, c'est-à-dire indépendamment du statut décédé ou non des individus de notre échantillon, **se soient produites**.

Trois degrés de différenciation ont été renseignés dans notre étude, conformément à ce qu'il est décrit dans la littérature : peu différencié, modérément différencié, ou bien différencié.

Dans notre étude, seules les courbes de survie des cas présentant un carcinome peu différencié et ceux présentant un carcinome bien différencié ont été comparées, la taille de ces deux groupes étant comparables (respectivement 5 et 7 cas).

Par ailleurs, nous rappelons que, dans notre étude, seul le sous-type histologique conventionnel du carcinome épidermoïde a été retrouvé. Les carcinomes conventionnels peu différenciés sont considérés comme localement plus agressifs que leurs homologues bien différenciés (cf *première partie II*) 1) 1.2) b)).

Lorsque l'information était directement fournie dans le bilan de l'analyse histologique (par exemple, « présence de cellules peu différenciées, et de nombreuses figures de mitose... »), celle-ci était alors immédiatement relevée.

Dans certains résultats, l'information n'était pas clairement identifiable et trois cas de figure se sont alors produits :

- soit le reste du bilan d'extension nous paraissait plutôt en faveur d'une tumeur agressive (nombreuses mitoses, présence d'embolies, invasion périneurale...), et nous concluons alors que la tumeur était vraisemblablement peu différenciée,
- soit au contraire, le reste du bilan d'extension était plutôt en faveur d'un cancer moins agressif, et nous concluons alors que la tumeur était vraisemblablement bien différenciée,
- soit nous n'arrivions pas à trancher à la simple lecture des résultats de l'examen histologique, et l'information n'était alors pas renseignée.

Les erreurs de classement non différentielles, faites sur le degré de différenciation d'un carcinome épidermoïde non amygdalien, étaient aléatoires.

Les erreurs de classement engendrent systématiquement des biais de classement. Le biais de classement non différentiel, présenté ci-dessus, **diminue la force de l'association** entre le degré de différenciation du carcinome épidermoïde et la rapidité de survenue du décès des chiens de l'étude. Sans ce biais-là, **l'association aurait pu devenir significative** dans notre échantillon, surtout qu'aucun biais de classement différentiel n'a été identifié.

Nous considérons que ces erreurs de classement non différentielles ont engendré un biais de classement non différentiel important, et **par conséquent**, malgré l'absence de biais de sélection et de classement différentiel, **nous ne pouvons pas** faire d'inférence statistique sur l'association entre le degré de différenciation histologique du cancer, et la rapidité de survenue du décès des cas de l'étude.

→ **Biais de confusion**

Il est fort probable que des facteurs de confusion aient biaisé l'association brute entre le degré de différenciation histologique du cancer et le temps de survie des cas de notre étude. Parmi les expositions d'intérêt que nous avons étudié dans notre travail, trois remplissaient les critères inhérents à la définition d'un facteur de confusion potentiel :

- la localisation rostrale/centrale ou caudale du cancer dans la cavité buccale,
- le stade clinique des individus de l'étude,
- le degré d'inflammation de la lésion tumorale.

Nous n'avons pas poussé davantage les investigations, car l'échantillon des cas concernés par cette association (5 carcinomes peu différenciés et 7 bien différenciés) est trop petit pour pouvoir réaliser un ajustement sur un facteur de confusion potentiel par le modèle de Cox (seulement 6 décès sur 12 cas).

En conclusion, vu la présence d'un biais de classement non différentiel important, et l'existence d'éventuels facteurs de confusion potentiels pouvant engendrer des biais de confusion non négligeables, **nous ne pouvons pas réaliser d'inférence causale** sur l'association entre le degré de différenciation histologique du carcinome épidermoïde, et le temps de survie des cas de notre étude, et ce, même si l'on considère qu'il n'existe aucun biais de sélection, de classement différentiel ou autre biais de classement non différentiel.

Il est intéressant de souligner que, dans la littérature, le degré de différenciation du carcinome épidermoïde non amygdalien, n'a jamais été décrit comme facteur de risque ou de protection de la rapidité de survenue du décès des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien, traités par mégavoltage.

g) Le type de marges chirurgicales (saines *versus* infiltrées ou douteuses) ($X^2 = 0,9$; $p = 0,36$)

Rappelons dans un premier temps la définition établie dans notre étude des différents types de marges chirurgicales :

- La marge est dite saine, si un examen histologique le confirme, ou si la marge d'exérèse est ≥ 2 cm,
- La marge est considérée infiltrée, si un examen histologique le confirme, ou si la marge d'exérèse est < 1 cm,
- La marge est dite douteuse, si aucun examen histologique n'est réalisé, et que la marge d'exérèse se situe entre 1 et 2 cm.

Ces limites de taille de marges d'exérèse (1 et 2 cm) ont été décidées dans notre étude conformément à ce qu'il est décrit dans la littérature qui conseille l'obtention de marges chirurgicales larges lors du traitement d'un carcinome épidermoïde non amygdalien, au moins supérieures à 1 cm, et si possible supérieures à 2 cm.

Il est tentant de conclure que, l'absence de différence significative entre les deux courbes de survie « marges saines » *versus* « marges douteuses ou infiltrées » (cf *deuxième partie II*) 2) 2.3)) est indicatrice que la radiothérapie est un traitement efficace et indiqué sur des marges chirurgicales contaminées. En effet, tous ces individus ont en commun d'avoir bénéficié d'un traitement de radiothérapie post-opératoire d'efficacité *a priori* similaire (absence d'association significative entre le type d'accélérateur utilisé et le temps de survie des cas de l'étude, cf *deuxième partie II*) 2) 2.4)). De plus, tous les chiens qui ont eu un traitement chirurgical, ont par la suite bénéficié d'un protocole de radiothérapie hyperfractionné. La plupart d'entre eux ($22/25 = 88$ % des cas) ont reçu un protocole hyperfractionné classique (c'est-à-dire une dose totale de 36 grays, en 12 séances de 3 grays étalées sur 4 semaines, soit 3 séances par semaine). Les 3 autres cas ont reçu un protocole hyperfractionné légèrement différent (alternance irrégulière de séances de 3 et 4 grays pour des doses totales de 34 à 38 grays selon les cas). Il est peu probable que cette différence de protocole ait eu un impact dans notre analyse de survie si l'on considère les marges d'exérèse comme notre exposition d'intérêt.

Cependant, comme pour chaque exposition d'intérêt, mais particulièrement pour celle-ci, il est essentiel de discuter avant toute conclusion hâtive, des biais de classement et de confusion éventuels (en considérant l'absence de biais de sélection dans notre étude).

→ **Biais de classement**

Il est probable que des **erreurs de classement non différentielles**, c'est-à-dire indépendamment du statut décédé ou non des individus de notre échantillon, **se soient produites**.

En effet, pour les cas où un examen histologique des marges d'exérèse n'a pas été réalisé, une estimation subjective de la taille de celles-ci, en confrontant les rapports du bilan

d'extension local et de la chirurgie, a été effectuée. Aucune mesure objective des marges d'exérèse, par le chirurgien ou le cancérologue en charge du cas, n'a été réalisée. Cette estimation des marges d'exérèse a pu être erronée, soit par notre faute, soit par celle du chirurgien qui a éventuellement, dans certaines situations délicates, décrit dans son rapport une exérèse chirurgicale plus large qu'elle ne l'était en réalité.

Les marges d'exérèse des chirurgies intra-lésionnelles et marginales ont directement été considérées comme infiltrées, et < 1 cm. Les marges d'exérèse des chirurgies larges et radicales ont été subjectivement estimées. Seuls 15 cas ont bénéficié d'un examen histologique post-opératoire permettant de conclure sur le caractère sain, infiltré ou douteux (1 cas) des marges d'exérèse.

Il est également possible, que les individus ayant profité d'une exérèse plus large (estimée ≥ 2 cm) de leur carcinome épidermoïde buccal, aient présenté des cancers localement plus agressifs ou plus difficilement décelables microscopiquement. Les marges d'exérèse alors considérées comme saines (en l'absence d'examen histologique), ne l'étaient peut-être pas.

Les erreurs de classement non différentielles, faites sur la taille des marges chirurgicales ($1 \leq x < 2\text{cm}$ ou ≤ 2 cm) **et donc le type de marges chirurgicales** (saines *versus* douteuses ou infiltrées), étaient **aléatoires**.

Les erreurs de classement engendrent systématiquement des biais de classement. Le biais de classement non différentiel, présenté ci-dessus, **diminue la force de l'association** entre le type de marges chirurgicales (saines *versus* infiltrées ou douteuses) et la rapidité de survenue du décès des chiens de l'étude. Sans ce biais-là, **l'association aurait pu devenir significative** dans notre échantillon.

Nous considérons que ces erreurs de classement non différentielles ont engendré un biais de classement non différentiel important.

Il est **également possible que des erreurs de classement différentielles**, c'est-à-dire dépendamment du statut décédé ou non d'un individu, se soient produites.

En effet, nous nous sommes intéressés à la taille des marges d'exérèse des 25 cas de notre échantillon ayant bénéficié d'un traitement chirurgical, qu'après avoir récolté leur statut et date de décès éventuel. Des marges courtes étant associées à un plus grand risque de récurrence locale, et à un moins bon pronostic (cf *première partie* III) 2) 2.5) et 2.6)), il est possible que la taille de certaines marges d'exérèse d'individus décédés ait été sous-évaluée, surtout si ces derniers ont présenté une récurrence locale avant leur décès.

Il est donc possible que des **marges infiltrées ou douteuses, aient été sur-estimés parmi les individus décédés**, et estimés correctement ou sous-estimés parmi les individus non décédés.

Dans cette situation-là, le biais de classement différentiel a **augmenté la force de l'association** dans notre échantillon, entre le type de marges chirurgicales (saines *versus* infiltrées ou douteuses) et le temps de survie des cas de l'étude. Sans ce biais de classement différentiel, l'association dans notre échantillon serait encore moins significative, ce qu'elle n'est déjà pas.

Par conséquent, vu la présence de biais de classement, il n'est à priori **pas possible** de réaliser de l'inférence statistique (et causale) sur l'association estimée dans notre échantillon, entre type de marges chirurgicales (saines *versus* infiltrées ou douteuses) et le temps de survie des cas de l'étude.

Par ailleurs, ces deux biais nous semblent importants, car ils concernent 40 % des 25 cas ayant bénéficié d'un traitement chirurgical (en effet 15 chiens ont profité d'un examen histologique post-opératoire permettant de préciser le caractère sain ou infiltré des marges d'exérèse).

→ **Biais de confusion**

Il est fort probable que des facteurs de confusion aient en plus biaisé l'association brute entre le type de marges chirurgicales (saines *versus* infiltrées ou douteuses) et le temps de survie des cas de notre étude. Cependant, parmi les expositions d'intérêt que nous avons étudié dans notre travail, aucune ne remplissait les critères inhérents à la définition d'un facteur de confusion potentiel.

Nous n'avons pas poussé davantage les investigations, car l'échantillon constitué des cas concernés par cette association (25 carcinomes ont bénéficié d'un traitement chirurgical) est trop petit pour pouvoir réaliser un ajustement sur un facteur de confusion potentiel par le modèle de Cox (seulement 15 décès sur 25 cas).

En conclusion, vu la présence de biais de classement importants, et l'existence d'éventuels facteurs de confusion potentiels pouvant engendrer des biais de confusion non négligeables, **nous ne pouvons pas réaliser d'inférence causale** sur l'association entre le type de marges chirurgicales (saines *versus* infiltrées ou douteuses), et le temps de survie des cas de notre étude, et ce, même si l'on considère qu'il n'existe aucun biais de sélection, ou autres biais de classement différentiel et non différentiel.

h) Le type de marges chirurgicales ($1 \leq x < 2$ cm *versus* $x \geq 2$ cm) ($X^2 < 0,01$; $p = 0,96$)

Aucune différence significative n'a été relevée entre les courbes de survie des cas ayant bénéficié de marges d'exérèse estimées entre 1 et 2 cm (15 cas), et des cas ayant profité de marges d'exérèse ≥ 2 cm (6 cas), *via* le test du logrank.

De plus, on observe une différence majeure d'apparition d'une récurrence locale au cours du suivi, entre les individus ayant bénéficié de marges chirurgicales supérieures à 2 cm, de ceux ayant reçu un traitement chirurgical aux marges d'exérèse plus courtes ($1 \leq x < 2$ cm).

En effet, les cas aux marges chirurgicales à priori plus grandes, ont présenté des récurrences locales au cours du suivi dans 50 % des cas, et les cas aux marges à priori plus courtes, en ont présenté dans 27 % des cas.

Lors du suivi, tous les animaux n'ont pas bénéficié d'examen complémentaires pertinents (histologie, examen tomodensitométrique local) permettant de détecter précocement une récurrence locale. En fait, parmi les 6 cas aux marges d'exérèse de plus de 2 cm de long, 50 % ont présenté une récurrence macroscopique ou ont profité d'examen complémentaires permettant le diagnostic de celle-ci. Parmi les 15 chiens présentant des marges comprises entre 1 et 2 cm, seuls 40 % des cas ont bénéficié d'examen complémentaires pertinents au cours du suivi, ou ont présenté une récurrence locale macroscopique.

Ainsi, il n'apparaît pas que, dans notre échantillon, la réalisation de marges d'exérèse de plus de 2 cm de longueur, prévienne l'apparition de récurrences locales ou augmente le temps de survie des individus, comme il est sous-entendu dans la littérature. Là aussi de nombreux biais ne nous permettent pas de conclure, et une étude avec plus de cas, spécialement conçue dans cet objectif, doit être réalisée

→ **Biais de classement**

La discussion sur les biais de classement est semblable à celle que nous avons développé dans la partie précédente, à savoir dans la *troisième partie* II) 2) 2.5) g).

Vu la présence de biais de classement, il n'est à priori **pas possible** de réaliser de l'inférence statistique (et causale) sur l'association estimée dans notre échantillon, entre le type de marges chirurgicales ($1 \leq x < 2$ cm *versus* $x \geq 2$ cm) et le temps de survie des cas de l'étude.

Par ailleurs, ces deux biais nous semblent importants, car ils concernent 38 % des 21 cas ayant bénéficié d'un traitement chirurgical large ou radical (en effet nous considérons dans cette partie les 8 cas, parmi les 21 de chirurgie large ou radicale, qui n'ont pas bénéficié d'examen histologique post-opératoire).

→ **Biais de confusion**

Il est fort probable que des facteurs de confusion aient en plus biaisé l'association brute entre le type de marges chirurgicales ($1 \leq x < 2$ cm *versus* $x \geq 2$ cm) et le temps de survie des cas de notre étude. Parmi les expositions d'intérêt que nous avons étudié dans notre travail, seule une remplissait les critères inhérents à la définition d'un facteur de confusion potentiel : la localisation rostrale/centrale ou caudale du carcinome épidermoïde.

Nous n'avons pas poussé davantage les investigations, car l'échantillon constitué des cas concernés par cette association (21 carcinomes ont bénéficié d'un traitement chirurgical large ou radical, nous avons exclu les 4 cas de chirurgie marginale, aux marges d'exérèse < 1 cm) est trop petit pour pouvoir réaliser un ajustement sur un facteur de confusion potentiel par le modèle de Cox (seulement 13 décès sur 21 cas).

En conclusion, vu la présence de biais de classement importants, et l'existence d'éventuels facteurs de confusion potentiels pouvant engendrer des biais de confusion non négligeables, **nous ne pouvons pas réaliser d'inférence causale** sur l'association entre le type de marges chirurgicales ($1 \leq x < 2$ cm *versus* $x \geq 2$ cm), et le temps de survie des cas de notre étude, et ce, même si l'on considère qu'il n'existe aucun biais de sélection, ou autres biais de classement différentiel et non différentiel.

Il est intéressant de souligner que, dans la littérature, aucune étude sur le pronostic après radiothérapie, de chiens présentant un carcinome épidermoïde non amygdalien et ayant bénéficié d'un traitement chirurgical **avec mesure objective et précise** des marges d'exérèse, n'a été réalisée.

i) L'accélérateur de particules ($X^2 = 0,02$; $p = 0,89$)

Il serait intéressant de savoir si la nouvelle technologie récemment acquise par le centre vétérinaire MICEN VET (accélérateur Clinac DMX) est plus efficace que l'ancienne (Orion) dans le traitement des carcinomes épidermoïdes non amygdaliens du chien. Dans notre étude, aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant le temps de survie des chiens de notre échantillon selon l'accélérateur de particules utilisé (Orion *versus* Clinac DMX).

Cependant, la courbe de survie du groupe constitué d'animaux ayant profité d'une radiothérapie délivrée par le nouvel accélérateur de particules Clinac DMX ne permet pas d'identifier un temps de survie médian. Ceci s'explique par le grand nombre de censures ($6/9 = 67\%$), toutes situées à la fin de la courbe. L'interprétation est donc délicate car les animaux ayant bénéficié de cette nouvelle technologie ont été traités plus récemment que les animaux traités par l'accélérateur à l'Orion. La question que l'on peut se poser est si ces animaux traités grâce au nouvel accélérateur de particules Clinac DMX présentent un temps de survie réellement plus long que ceux traités par une machine plus ancienne, l'accélérateur à l'Orion. Cette estimation est-elle à l'inverse, biaisée par un suivi trop court des cas ?

Notre étude ne permet pas de différencier les deux appareils de radiothérapie en termes d'efficacité dans le traitement des carcinomes épidermoïdes non amygdaliens du chien. Ceci confirme d'ailleurs la littérature indiquant que la différence entre ces deux appareils ne réside pas dans la quantité d'énergie administrée à la tumeur, mais plutôt à la précision de cette administration, l'accélérateur Clinac DMX permettant l'utilisation de la dosimétrie informatisée.

→ **Biais de classement**

Aucune erreur de classement (différentiel ou non différentiel) n'a pu se produire concernant le type d'accélérateur de particules utilisé lors de la radiothérapie. En effet, la dichotomie était établie de façon très claire : soit le début du traitement de radiothérapie était avant janvier 2013, et le cas profitait alors d'une radiothérapie par mégavoltage délivrée par un accélérateur de particules à l'Orion ; soit le début du traitement de radiothérapie était après janvier 2013, et le cas bénéficiait d'un traitement de radiothérapie par mégavoltage délivré par un accélérateur Clinac DMX.

Nous considérons comme négligeable le risque que la date de début de radiothérapie ait été éventuellement mal renseigné, ou que le début d'utilisation du nouvel accélérateur Clinac DMX n'ait pas été dès début janvier 2013.

Par conséquent, en l'absence de biais de sélection et de classement, vu que l'association brute estimée dans notre échantillon entre le type d'accélérateur de particules utilisé, et la survenue du décès des cas de l'étude est non significative, **il y a des chances** pour qu'il n'existe pas d'association réelle, dans la population des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien traités par mégavoltage.

Nous rappelons cependant que ce résultat est éventuellement biaisé par un suivi trop court des cas traités par le nouvel accélérateur Clinac DMX.

→ **Biais de confusion**

Il est probable que des facteurs de confusion aient par contre biaisé l'association brute entre le type d'accélérateur de particules utilisé, et le temps de survie des cas de notre étude. Parmi les expositions d'intérêt que nous avons étudié dans notre travail, deux remplit les critères inhérents à la définition d'un facteur de confusion potentiel : l'âge et la localisation rostrale/centrale ou caudale du cancer dans la cavité buccale.

Nous n'avons pas poussé davantage les investigations, car encore une fois nous pensons que la contrainte majeure de l'étude de l'association entre le type d'accélérateur utilisé, et le temps de survie des cas de l'étude, réside dans la différence de temps de suivi entre les deux échantillons, les cas traités par le nouvel accélérateur de particules ayant bénéficié d'un temps de suivi plus court.

En conclusion, si l'on considère qu'il n'existe aucun biais de sélection ni de classement, et que si d'éventuels facteurs de confusion existent (et nous en avons identifié deux), ils n'ont pas joué un rôle de confusion majeur dans l'étude de l'association causale entre le type d'accélérateur utilisé, et le temps de survie, alors nous pouvons déduire **qu'il y a des chances pour qu'il n'existe pas d'association causale réelle**, entre le type d'accélérateur de particules utilisé et la rapidité de survenue du décès, dans la population des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde non amygdalien, et traités par mégavoltage.

Si l'on garde en tête toutes ces considérations, le type d'accélérateur de particules utilisé ne serait donc **pas un facteur de risque** de rapidité de survenue du décès des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien, et traités par mégavoltage.

j) Le type de dosimétrie envisagé ($X^2 = 0,1$; $p = 0,75$)

À priori, il n'y a pas de différence en termes de quantité d'énergie apportée aux tissus entre les deux types d'accélérateurs de particules, et le type d'accélérateur n'était d'ailleurs pas significativement associé aux temps de survie des cas de notre étude (cf *troisième partie* II) 2) 2.5) i)). Cependant, certains des animaux présentés après 2013 ont profité du système de planification de traitement 3D, entièrement informatisé, ce qui rend la dosimétrie beaucoup

plus facile et précise. L'irradiation se focalise davantage sur le tissu tumoral, tout en préservant les structures fragiles avoisinantes.

Seulement deux des chiens du groupe 2 ont bénéficié de ce type de dosimétrie. Sur ces deux chiens, un est censuré et l'autre est effectivement décédé.

Nous avons très peu de recul quant à l'utilisation du nouvel accélérateur de particules Clinac DMX pour le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux du chien à MICEN VET, car son emploi est encore très récent. En particulier, nous ne pouvons pas déduire via notre étude si la dosimétrie informatisée apporte un réel plus en terme d'efficacité de contrôle tumoral, notamment car le nombre de cas en ayant bénéficié est trop faible. Pour réellement évaluer l'efficacité de la dosimétrie informatisée il faudrait effectuer une étude prospective randomisée, en double aveugle, avec des cas recevant aléatoirement de la dosimétrie manuelle, et d'autres de la dosimétrie informatisée. Ce travail n'est sans doute pas éthiquement réalisable, la dosimétrie informatisée étant principalement utilisée dans le traitement des carcinomes épidermoïdes buccaux localement étendus et agressifs (car c'est son principal intérêt).

2.6) Expositions influant de façon significative le temps de survie des cas de notre étude

Dans cette partie, nous allons reprendre chacune des expositions d'intérêt associées significativement au temps de survie des cas de notre étude ($p \leq 0,05$ avec le test du logrank), afin de discuter de la possibilité de réaliser de l'inférence statistique et causale, pour identifier si certaines de ces expositions d'intérêt constituent des facteurs de risque de la rapidité de survenue du décès de chiens atteints de carcinome épidermoïde non amygdalien, et traités par mégavoltage.

a) L'âge ($< 9,7$ ans *versus* $> 9,7$ ans) ($X^2 = 4,4$; $p = 0,04$)

→ **Biais de classement**

À priori, aucune erreur de classement (différentielle ou non différentielle) sur l'âge d'un individu n'a pu se produire. En effet, la date de naissance d'un chien est systématiquement renseignée à MICEN VET avant tout traitement de radiothérapie. Nous considérons comme négligeable le risque qu'un propriétaire ait oublié, ou volontairement caché, la date de naissance de son animal, qui est d'ailleurs renseignée sur ses papiers d'identification. Nous considérons également comme négligeable le risque que la date du traitement chirurgical ou la date de début de radiothérapie ait été mal renseignée.

Par conséquent, en l'absence de biais de sélection et de classement, vu que l'association brute estimée dans notre échantillon entre l'âge des individus, et leur temps de survie est significative, **il y a de grandes chances** pour qu'il existe une association réelle, dans la population des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien traités par mégavoltage.

→ Biais de confusion

Il est par contre probable que des facteurs de confusion aient biaisé l'association brute entre l'âge des individus de l'étude, et leur temps de survie. En effet, le test du logrank a permis de mettre en évidence une différence significative entre les deux courbes de survie ($< 9,7$ ans et $> 9,7$ ans), mais il semble logique que des individus plus âgés, meurent plus rapidement que des individus plus jeunes.

Cependant, dans la littérature, les jeunes chiens (< 12 mois) seraient peut-être plus enclins à développer des sous-types histologiques de carcinome épidermoïde non amygdalien plus agressifs (comme le carcinome papillaire) que les animaux plus âgés, ce qui pourrait amener à penser que le temps de survie des jeunes animaux (< 12 mois) atteints d'un carcinome épidermoïde non amygdalien, est vraisemblablement plus court que les animaux plus vieux, ce qui n'est pas observé dans notre étude.

Il est important de souligner que tout d'abord, la littérature n'est pas claire sur ce sujet, et que la prédisposition des jeunes chiens à développer des sous-types histologiques plus agressifs est sujette à controverses ; et par ailleurs, nous n'avons dans notre échantillon qu'un seul individu présentant un âge inférieur à 12 mois au moment du traitement de radiothérapie, et que le sous-type histologique du carcinome épidermoïde qu'il présentait, était le sous-type conventionnel.

Pour ce qui est des facteurs de confusion potentiels, nous avons tout de suite pensé que la présence d'une pathologie concomitante au traitement de radiothérapie aurait pu avoir biaisé notre association brute initiale. Ce n'était pas le cas, aucune association avec $p < 0,20$ n'a été trouvée entre l'âge des individus de l'étude, et la présence ou l'absence d'une pathologie concomitante au traitement.

Parmi nos expositions d'intérêt, seule une remplit les critères inhérents à la définition d'un facteur de confusion potentiel : le poids des individus.

Le modèle de régression de Cox a été utilisé pour ajuster sur ce facteur de confusion potentiel, en partant du principe qu'il n'existait pas d'interaction entre l'âge et le poids des individus. Les résultats de cette régression sur une variable d'ajustement (à savoir le poids) sont rassemblés dans le tableau 45 ci-après.

Avant ajustement, voici les valeurs de risque relatif et p relatifs à l'âge des individus, obtenues via le modèle de Cox : **risque relatif = 3,11 et $p = 0,04$.**

Tableau 45 : Résultats du modèle de régression de Cox sur l'âge des individus ajusté sur leur poids

		Risque relatif	<i>p</i>
Exposition d'intérêt	<i>L'âge au moment du traitement de radiothérapie</i>	2,33	0,16
Facteur de confusion potentiel	<i>Le poids</i>	0,53	0,21

Ainsi, nous observons que le risque relatif de notre exposition d'intérêt « âge des individus » est plus faible après ajustement sur le poids ($2,33 < 3,11$), et que le p est désormais supérieur à 0,05 après ajustement ($p = 0,16$), ce qui rend l'association entre l'âge et le temps de survie des individus de l'étude, quel que soit leur poids, **non significative**, alors qu'elle l'était initialement avant prise en compte du poids comme facteur de confusion potentiel (à condition qu'il n'existe aucune interaction entre l'âge et le poids).

Le poids **a effectivement joué un rôle de confusion important** dans l'étude de l'association causale entre l'âge et le temps de survie des chiens de notre échantillon. En effet, après ajustement, l'association n'était plus significative dans notre échantillon ($p = 0,16$).

En conclusion, si l'on considère qu'il n'existe aucun biais de sélection ni de classement relatifs à l'âge des individus, et que le poids constitue l'unique exposition ayant joué un rôle de confusion dans l'étude de l'association causale entre l'âge et le temps de survie des cas de l'étude, alors nous pouvons déduire **qu'il y a des chances** pour qu'il n'existe pas d'**association causale réelle**, entre l'âge et la rapidité de survenue du décès, dans la population des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde non amygdalien, et traités par mégavoltage.

Si l'on garde en tête toutes ces considérations, l'âge ne serait donc **pas un facteur de risque** de rapidité de survenue du décès des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien, et traités par mégavoltage.

b) Le poids (< 23 kg *versus* > 23 kg) ($X^2 = 4,0$; $p = 0,05$)

➔ **Biais de classement**

À priori, aucune erreur de classement (différentielle ou non différentielle) sur le poids d'un individu au début du traitement de radiothérapie n'a pu se produire. En effet, chaque chien est systématiquement pesé à MICEN VET avant tout traitement de radiothérapie, et le poids est systématiquement renseigné sur le compte-rendu de radiothérapie, au début et au cours du traitement. Nous considérons comme négligeable le risque qu'une balance ait été défectueuse et qu'elle ait mal renseigné le poids d'un animal, ou que le vétérinaire ou technicien en charge du cas, ait mal lu ou noté le poids exact du chien au début du traitement.

Par ailleurs, le statut décédé ou non d'un cas était connu bien après la prise de connaissance du poids d'un cas au début de son traitement de radiothérapie.

Par conséquent, en l'absence de biais de sélection et de classement, vu que l'association brute estimée dans notre échantillon entre le poids des individus, et leur temps de survie est significative, **il y a de grandes chances** pour qu'il existe une association réelle, dans la population des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien traités par mégavoltage.

→ **Biais de confusion**

Malgré l'absence très probable de biais de sélection et de classement, l'association brute estimée dans notre échantillon entre le poids des individus, et leur temps de survie, est sûrement biaisée par plusieurs facteurs de confusion.

Il ne semble en effet pas intuitif que le poids soit un facteur de risque de rapidité de survenue du décès de chiens présentant un carcinome épidermoïde non amygdalien, et traités par mégavoltage. Dans l'étude de Ladue-Miller *et al.* publiée en 1995, il est d'ailleurs plutôt indiqué que le poids n'est pas associé significativement (selon le test du logrank) au temps de survie des individus de l'étude.

Parmi nos expositions d'intérêt, nous avons ainsi mis en évidence quatre facteurs de confusion potentiels : l'âge, la présence ou l'absence d'une pathologie concomitante au traitement, la localisation rostrale/centrale ou caudale du carcinome dans la cavité buccale, et le type de radiothérapie (post-opératoire ou seule) utilisé.

L'âge et la présence ou l'absence d'une pathologie concomitante au traitement semblent être les facteurs de confusion potentiels les plus pertinents, car intuitivement, il est raisonnable de penser (mais aucune certitude n'est posée dans cet argumentaire) qu'un individu en surpoids peut être plus fréquemment observé chez les individus âgés ou présentant une pathologie concomitante (obésité, diabète, maladie cardiaque...).

Le modèle de régression de Cox a été utilisé pour ajuster le poids sur chacun des facteurs de confusion potentiels énumérés précédemment, en partant du principe qu'il n'existait pas d'interaction entre le poids et chacun de ces facteurs de confusion potentiels. Les résultats de cette régression sur une variable d'ajustement sont rassemblés dans le tableau 46 ci-après. Nous rappelons que l'ajustement n'a été effectué que sur un facteur de confusion potentiel à la fois.

Avant ajustement, voici les valeurs de risque relatif et *p* relatifs au poids des individus, obtenues *via* le modèle de Cox : **risque relatif = 0,40 et *p* = 0,05**.

Tableau 46 : Résultats du modèle de régression de Cox sur le poids des individus ajusté sur quatre facteurs de confusion potentiels

		Risque relatif	p
Exposition d'intérêt	<i>Le poids au début du traitement</i>	0,53	0,21
Facteur de confusion potentiel	<i>L'âge au moment de la prise en charge</i>	2,45	0,09
Exposition d'intérêt	<i>Le poids au début du traitement</i>	0,49	0,15
Facteur de confusion potentiel	<i>La présence ou l'absence d'une pathologie concomitante</i>	2,45	0,09
Exposition d'intérêt	<i>Le poids au début du traitement</i>	0,42	0,07
Facteur de confusion potentiel	<i>Localisation rostrale/centrale ou caudale du cancer</i>	2,65	0,05
Exposition d'intérêt	<i>Le poids au début du traitement</i>	0,47	0,12
Facteur de confusion potentiel	<i>Radiothérapie post-opératoire ou seule</i>	5,05	0,01

Ainsi, nous observons que le risque relatif de notre exposition d'intérêt « poids des individus » est plus élevé après ajustement sur chacun de nos facteurs de confusion potentiels identifiés, et que le *p* est systématiquement supérieur à 0,05 après ajustement, ce qui rend l'association entre le poids et le temps de survie des cas de l'étude, quel que soit la valeur des facteurs de confusion potentiels énumérés précédemment, et pris séparément, **non significative**, alors qu'elle l'était initialement avant prise en compte de ces facteurs de confusion potentiels (à condition qu'il n'existe aucune interaction).

L'âge des chiens de notre échantillon, la présence ou l'absence d'une pathologie concomitante, la localisation rostrale/centrale ou caudale du cancer dans la cavité buccale, et le type de radiothérapie envisagé (post-opératoire ou seule) **ont effectivement joué un rôle de confusion important** dans l'étude de l'association causale entre le poids et le temps de survie des chiens de notre échantillon. En effet, après ajustement sur chacun de ces facteurs de confusion, l'association n'était plus significative dans notre échantillon.

De plus, l'âge des individus semble avoir joué un rôle de confusion supérieur aux autres facteurs de confusion (après ajustement, risque relatif = **0,53** > 0,49 > 0,47 > 0,42).

En conclusion, si l'on considère qu'il n'existe aucun biais de sélection ni de classement relatifs au poids des individus, et que l'âge des chiens de notre échantillon, la présence ou l'absence d'une pathologie concomitante, la localisation rostrale/centrale ou caudale du cancer dans la cavité buccale, et le type de radiothérapie envisagé (post-opératoire ou seule) constituent les uniques expositions ayant joué un rôle de confusion dans l'étude de l'association causale entre le poids et le temps de survie des cas de l'étude, alors nous pouvons déduire **qu'il y a des chances** pour qu'il n'existe pas d'**association causale réelle**, entre le poids et la rapidité de survenue du décès, dans la population des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde non amygdalien, et traités par mégavoltage.

Si l'on garde en tête toutes ces considérations, le poids ne serait donc **pas un facteur de risque** de rapidité de survenue du décès des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien, et traités par mégavoltage.

- c) Présence ou absence d'une pathologie concomitante au traitement ($X^2 = 5,4$; $p = 0,02$)

Le test du logrank montre une différence significative, dans notre échantillon, entre les deux courbes de survie « présence » ou « absence » de pathologie concomitante au traitement de radiothérapie.

Nous pouvons cependant exposer une certaine limite à ce résultat. En effet, les deux groupes présentent une taille différente, le groupe « présence de pathologie concomitante » ne comportant que 28 % des individus de la totalité de notre échantillon. Ceci est peut être le reflet d'une moins grande volonté des propriétaires à soigner le cancer de leur chien par un traitement lourd et coûteux, sachant qu'il est déjà victime d'une pathologie autre.

→ **Biais de classement**

À priori, aucune erreur de classement différentielle sur la présence ou l'absence d'une pathologie concomitante au traitement de radiothérapie n'a pu se produire dans notre échantillon. En effet, l'information a été récoltée avant de connaître le statut décédé ou non des cas de notre étude.

Il est par contre **possible** que des **erreurs de classement non différentielles**, c'est-à-dire indépendamment du statut décédé ou non des individus de notre échantillon, **se soient produites**.

En effet, nous n'avions pas systématiquement accès au dossier complet de l'animal, et aux comptes-rendus de toutes ses visites chez le vétérinaire traitant. Il est probable que des chiens présentaient une pathologie concomitante au traitement de radiothérapie, mais que celle-ci nous était inconnue, soit parce qu'il nous manquait des informations dans le dossier du patient, soit parce que la pathologie n'avait pas été renseignée par le propriétaire.

Lorsque les informations n'étaient pas claires ou disponibles, nous concluions que le cas ne souffrait pas d'une autre pathologie que son cancer buccal, durant le traitement de radiothérapie.

Les erreurs de classement non différentielles, faites sur la présence ou l'absence d'une pathologie concomitante au traitement de radiothérapie, ont plutôt eu tendance à **sous-estimer de façon globale** la proportion de cas présentant une pathologie concomitante au traitement.

Les erreurs de classement engendrent systématiquement des biais de classement. Le biais de classement non différentiel présenté ci-dessus, diminue la force de l'association entre la présence d'une pathologie concomitante au traitement et la rapidité de survenue du décès

des chiens de l'étude. Sans ce biais-là, l'association aurait été **encore plus significative dans notre échantillon**.

Par conséquent, si l'on considère qu'il n'existe pas de biais de sélection ni de classement différentiel, et qu'il n'existe aucun autre biais de classement non différentiel que celui identifié précédemment, vu que l'association brute estimée dans notre échantillon entre la présence ou l'absence d'une pathologie concomitante au traitement de radiothérapie, et le temps de survie des cas de l'étude est significative, **il y a de grandes chances** pour qu'il **existe une association réelle**, dans la population des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien traités par mégavoltage.

→ **Biais de confusion**

Il est probable qu'un ou plusieurs facteurs de confusion potentiels existent. Nous ne les étudierons pas car nous pensons que la limite majeure de l'étude de l'association entre une éventuelle pathologie concomitante au traitement, et le temps de survie des cas de l'étude, réside dans le fait que les deux groupes comparés ont des effectifs trop différents, notamment le groupe « présence de pathologie concomitante » qui ne comptabilise que 9 individus.

En conclusion, nous ne pouvons pas réaliser d'inférence causale sur l'association entre la présence ou l'absence de pathologie concomitante au traitement, et le temps de survie des cas de notre étude, et ce, même si l'on considère qu'il n'existe aucun biais de sélection, de classement différentiel ou autre biais de classement non différentiel que celui identifié précédemment.

d) Localisation rostrale/centrale ou caudale du cancer ($X^2 = 4,9$; $p = 0,03$)

→ **Biais de classement**

À priori, aucune erreur de classement différentielle sur la localisation du cancer au sein de la cavité buccale (rostrale/centrale ou caudale) n'a pu se produire dans notre échantillon.

En effet, cette dichotomie entre localisation rostrale/centrale et caudale a été définie dès le début de la récolte des données (et donc bien avant de connaître le statut décédé ou non d'un cas) et se basait sur la définition de trois régions buccales différentes :

- la région rostrale englobant les incisives et/ou les canines,
- la région centrale concernant les prémolaires,
- Et la région caudale, correspondant aux molaires et caudalement à celles-ci.

Pour que nous puissions comparer la localisation du carcinome épidermoïde en fonction des différentes régions précédemment définies, *via* le test du logrank, nous avons dû rassembler nos informations sous la forme d'un schéma binaire, en différenciant :

- la localisation rostrale/centrale, qui concerne les cancers touchant soit la région rostrale, soit la région centrale, soit les deux,
- et la localisation caudale, concernant elle, les carcinomes touchant au moins la région caudale.

Il est par contre **possible** que des **erreurs de classement non différentielles**, c'est-à-dire indépendamment du statut décédé ou non des individus de notre échantillon, **se soient produites**.

Dans la majorité des cas, les comptes-rendus d'examens cliniques et du bilan d'extension local nous permettaient de localiser précisément le carcinome épidermoïde dans la cavité buccale.

Cependant, pour certains cas, la description était plus vague (par exemple « carcinome localisé en région maxillaire centrale », « atteinte du rostre mandibulaire »...) et il est alors possible que des erreurs de classement se soient produites, malgré une étude plus approfondie des dossiers de ces cas-là, notamment des résultats d'un examen tomodensitométrique.

Les erreurs de classement non différentielles, faites sur la localisation du cancer au sein de la cavité buccale (rostrale/centrale ou caudale) étaient aléatoires.

Les erreurs de classement engendrent systématiquement des biais de classement. Le biais de classement non différentiel, présenté ci-dessus, **diminue la force de l'association** entre la localisation du cancer au sein de la cavité buccale (rostrale/centrale ou caudale) et la rapidité de survenue du décès des chiens de l'étude. Sans ce biais-là, **l'association aurait été encore plus significative** dans notre échantillon.

Par conséquent, en l'absence de biais de sélection et de classement différentiel, si l'on considère comme unique le biais de classement non différentiel identifié précédemment, vu que l'association brute estimée dans notre échantillon entre la localisation du cancer au sein de la cavité buccale (rostrale/centrale ou caudale), et le temps de survie des cas de l'étude est significative, et qu'un biais de classement non différentiel a tendance à diminuer la force d'une association, **il y a de grandes chances** pour qu'il existe une **association réelle**, dans la population des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien traités par mégavoltage.

→ **Biais de confusion**

Il est probable qu'un ou plusieurs facteurs de confusion potentiels existent. Nous ne les étudierons pas car nous pensons que la limite majeure de l'étude de l'association entre la localisation rostrale/centrale ou caudale du carcinome dans la cavité buccale, et le temps de survie des cas de l'étude, réside dans le fait que les deux groupes comparés ont des effectifs trop différents, notamment le groupe « localisation caudale » qui ne comptabilise que 9 individus (dont seulement 2 non décédés, soit 22 % des cas).

Nous avons tout de même identifié dans nos expositions d'intérêt, 4 facteurs de confusion potentiels : le poids, la présence ou l'absence d'une pathologie concomitante au traitement, le stade clinique des individus, et la présence ou l'absence d'une extension nasale et/ou orbitaire. Tous ces facteurs de confusion potentiels ont effectivement joué un rôle de confusion dans l'étude de notre association brute, et ont tous eu tendance à **augmenter la force de l'association** entre la localisation du cancer, et le temps de survie des cas de l'étude. Après leur prise en compte, l'association devenait systématiquement non significative.

Nous rappelons que la limite majeure de la prise en compte de ces facteurs de confusion potentiels réside dans le fait qu'ils ont tous été pris en compte un par un, séparément, et que nous supposons qu'il n'existe aucune interaction entre un de ces facteurs de confusion potentiels, et la localisation du cancer au sein de la cavité buccale (rostrale/centrale ou caudale).

Nous ne considérons tout de même pas qu'il soit possible de réaliser de l'inférence causale sur la localisation rostrale/centrale ou caudale du cancer dans la cavité buccale, et le temps de survie des cas de notre étude, en ne prenant en compte, que le biais de classement non différentiel identifié précédemment, et les 4 facteurs de confusion dont nous venons de parler. En effet, non seulement le biais de classement non différentiel et les 4 facteurs de confusion précédemment identifiés modifient notre association brute initiale dans des sens contraires, mais il est également possible que d'autres facteurs de confusion existent, et qu'ils n'aient pas été pris en compte dans cette étude.

e) Le stade clinique ($X^2 = 7,5$; $p = 0,01$)

Dans notre échantillon de 32 chiens, le test du logrank a permis de mettre en évidence une association significative entre le stade clinique des individus (stade I et II *versus* III et IV) et leur temps de survie. Dans notre échantillon, les chiens de stade III et IV ont présenté un temps de survie significativement plus faible que ceux de stade I et II, après un traitement de radiothérapie par mégavoltage.

La classification TNM (cf *première partie* II) 3)) permet d'établir le stade clinique d'un individu atteint d'un carcinome épidermoïde non amygdalien selon différents critères : la taille de la tumeur, l'invasion osseuse locale du cancer, la présence d'une ou plusieurs adénomégalies régionales, et l'existence de métastases locorégionales et/ou à distance.

➔ **Biais de classement**

Le stade clinique de chaque individu de l'étude n'était jamais renseigné dans le dossier du cas en question, et a systématiquement été décidé de la façon la plus objective possible, conformément à la classification TNM.

Des erreurs de classement sur le stade clinique, **indépendamment du statut décédé ou non** du cas en question, **sont possibles** pour diverses raisons :

- une mesure objective et quantitative de la taille macroscopique et microscopique du cancer buccal n'a été réalisée que dans de très rares cas, ce qui implique que la taille exacte du cancer buccal n'était quasiment jamais connue, et que celle-ci était la plupart du temps estimée selon les résultats du bilan d'extension local,
- un examen cytologique ou histologique des nœuds lymphatiques locorégionaux n'a été réalisé que dans 25 % des cas, et il est possible qu'une infiltration métastatique ait été manquée (les nœuds lymphatiques non ponctionnés étant considérés comme indemnes).

Un bilan d'extension local et à distance a été réalisé chez tous les individus. Des erreurs de classement aléatoires, inhérentes aux caractéristiques de l'examen

tomodensitométrie (comme l'incapacité de détecter des métastases pulmonaires de moins d'1 mm de diamètre) sont possibles mais nous les considérons comme négligeables.

Les erreurs de classement non différentielles, faites sur la taille de la tumeur, ont plutôt eu tendance à **sur-estimer de façon globale** la taille du cancer buccal (et donc le stade clinique des individus de l'échantillon). En effet, lorsqu'une invasion nasale ou orbitaire était par exemple relevée, nous avons eu tendance à penser que l'étendue microscopique du cancer était importante et que la taille de celui-ci était alors conséquente.

Les erreurs de classement non différentielles, faites sur l'infiltration tumorale des nœuds lymphatiques locorégionaux, ont plutôt eu tendance à **sous-estimer de façon globale** la proportion de métastases locorégionales avant le traitement de radiothérapie (et donc le stade clinique des individus de l'échantillon).

Les erreurs de classement engendrent systématiquement des biais de classement. Les biais de classement non différentiels, présentés ci-dessus, diminuent la force de l'association entre le stade clinique des individus et la rapidité de survenue du décès des chiens de l'étude. Sans ces biais-là, l'association serait en fait davantage significative dans notre échantillon.

Des erreurs de classement sur le stade clinique, dépendamment du statut décédé ou non du cas en question, **sont également possibles**. En effet, le stade clinique a été décidé pour la majorité des cas, une fois que le statut décédé ou non était connu (la récolte des données s'est échelonnée de cette façon). En effet, certains éléments qui définissent le stade clinique d'un animal (comme une éventuelle adénomégalie régionale, ou la présence de métastases à distance avant le traitement de radiothérapie) ont été récoltés avant la prise d'information sur l'éventuel décès d'un individu, mais d'autres éléments (comme la taille exacte macroscopique et microscopique du cancer) ont plutôt été discutés après la prise de connaissance du statut décédé ou non d'un individu.

Il n'est pas clair dans la littérature si le stade clinique présente ou non une influence significative sur la rapidité de survenue du décès d'un chien présentant un carcinome épidermoïde non amygdalien et traités par radiothérapie externe. Intuitivement, on peut penser qu'un chien présentant un stade clinique élevé, par exemple s'il présente des métastases locorégionales ou à distance, aura un temps de survie plus court, qu'un stade clinique plus faible.

Les stades élevés sont associés à une taille importante du cancer en question. Il est donc possible, qu'en plus des erreurs de classement non différentielles sur la taille du carcinome, des erreurs de classement différentielles aient été commises, et aient eu tendance à surestimer la taille d'une lésion tumorale, et donc le stade clinique d'un individu effectivement décédé au cours du suivi.

Il est donc possible que **les stades cliniques III et IV aient été sur-estimés parmi les individus décédés**, et estimés correctement ou sous-estimés parmi les individus non décédés.

Dans cette situation-là, le biais de classement différentiel a **augmenté la force de l'association** dans notre échantillon, entre le stade clinique et le temps de survie des cas de l'étude. Sans ce biais de classement différentiel, l'association dans notre échantillon serait moins significative, ou ne le serait peut-être pas.

Par conséquent, vu la présence de biais de classement, il n'est à priori **pas possible** de réaliser de l'inférence statistique (et causale) sur l'association estimée dans notre échantillon, entre le stade clinique et le temps de survie des cas de l'étude.

Cependant, les biais de classement non différentiels ont tendance à diminuer la force d'une association, comme nous l'avons précisé précédemment (cf *troisième partie II*) 2) 2.3)). Or l'association entre le stade clinique et le temps de survie des cas de l'étude, était significative dans notre échantillon, malgré ces biais de classement non différentiels éventuels. Sans ceux-ci, elle le serait encore plus.

Le biais de classement différentiel identifié précédemment, aurait pu lui, rendre significative l'association, alors qu'en réalité, elle ne l'est pas. Cependant, nous considérons que ce biais de classement différentiel est faible, et que l'estimation du stade clinique des individus a été réalisé avec le plus d'objectivité possible.

Par conséquent, si l'on considère que les biais de classement identifiés dans cette partie, sont faibles et ne remettent pas en cause l'inférence statistique et causale, et qu'il n'existe aucun autre biais de classement ou de sélection, vu que l'association brute estimée dans notre échantillon entre le stade clinique des individus, et le temps de survie des cas de l'étude est significative, **il y a de grandes chances** pour qu'il existe une association réelle, dans la population des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien traités par mégavoltage.

Pour réaliser de l'inférence causale, il faut désormais discuter des biais de confusion éventuels.

→ **Biais de confusion**

Il est fort probable que de nombreux facteurs de confusion potentiels existent et aient effectivement engendré des biais de confusion faussant l'estimation de l'association entre le stade clinique et le temps de survie, dans notre échantillon.

L'association entre stade clinique et temps de survie est sujette à controverses dans la littérature. C'est pour cette raison, que nous avons décidé d'identifier au moins un facteur de confusion potentiel pertinent, et d'ajuster notre association initiale (c'est-à-dire l'association brute dans notre échantillon) sur ce facteur de confusion potentiel, à l'aide du modèle de régression de Cox, pour nous donner une idée plus précise de la réalité de cette association dans la population.

Cependant, nous rappelons que, vu la petite taille de notre échantillon, et le faible nombre de décès, il n'est pas possible d'ajuster sur plus d'un facteur de confusion potentiel à la fois, et que l'inférence causale n'est en théorie pas envisageable sur cette exposition d'intérêt.

Nous supposons que la localisation du carcinome épidermoïde non amygdalien au sein de la cavité buccale (rostrale/centrale *versus* caudale) constitue un facteur de confusion potentiel éventuel. Les carcinomes épidermoïdes caudaux sont en effet considérés dans certaines études comme plus agressifs. Il est raisonnable d'imaginer qu'un stade clinique élevé sera alors plus fréquemment rencontré dans ces cas-là, et donc que cette exposition a pu jouer un rôle de confusion dans l'étude de l'association brute entre le stade clinique, et le temps de survie des cas de l'étude.

Pour confirmer cette hypothèse, nous devons vérifier que cette exposition vérifie les trois critères inhérents à la définition d'un facteur de confusion potentiel :

- dans notre échantillon, la localisation du carcinome épidermoïde non amygdalien (rostrale/centrale *versus* caudale) est associée significativement au temps de survie des cas de notre étude, et $p = 0,03 < 0,20$,
- dans notre échantillon, la localisation du carcinome épidermoïde non amygdalien (rostrale/centrale *versus* caudale) est associée significativement au stade clinique des individus de l'étude, et $p = 0,03 < 0,20$,
- la localisation du carcinome épidermoïde non amygdalien (rostrale/centrale *versus* caudale) n'est ni une conséquence du décès des individus, ni une conséquence de leur stade clinique.

Le modèle de régression de Cox a été utilisé pour ajuster sur ce facteur de confusion potentiel, en partant du principe qu'il n'existait pas d'interaction entre le stade clinique des individus, et la localisation du carcinome épidermoïde dans la cavité buccale. Les résultats de cette régression sur une variable d'ajustement (à savoir la localisation du cancer dans la cavité buccale) sont rassemblés dans le tableau 47 ci-dessous.

Avant ajustement, voici les valeurs de risque relatif et p relatifs au stade clinique des individus, obtenues *via* le modèle de Cox : **risque relatif = 3,83 et $p = 0,01$.**

Tableau 47 : Résultats du modèle de régression de Cox sur le stade clinique des individus ajusté sur la localisation du cancer dans la cavité buccale

		Risque relatif	p
Exposition d'intérêt	Stade clinique	3,20	0,04
Facteur de confusion potentiel	Localisation rostrale/centrale ou caudale	1,57	0,39

Ainsi, nous observons que le risque relatif de notre exposition d'intérêt « stade clinique » est plus faible après ajustement sur la localisation du cancer dans la cavité buccale ($3,20 < 3,83$), et que le p se rapproche de 0,05 après ajustement ($p = 0,04$), bien qu'il reste encore significatif.

La localisation du cancer au sein de la cavité buccale (rostrale/centrale *versus* caudale) **a effectivement joué un rôle de confusion** dans l'étude de l'association causale entre le stade clinique et le temps de survie des chiens de notre échantillon.

L'association entre le stade clinique et le temps de survie des cas de notre étude reste tout de même significative dans notre échantillon, et ce, quelle que soit la localisation rostrale/centrale ou caudale du cancer au sein de la cavité buccale (à condition qu'il n'existe aucune interaction entre le stade clinique et la localisation du cancer).

Il est intéressant de constater que la localisation rostrale/centrale ou caudale du cancer a joué un rôle de confusion relativement important dans l'estimation de l'association entre le stade clinique et le temps de survie des cas de notre étude. En effet, après ajustement, l'association était proche de ne plus être significative dans notre échantillon ($p = 0,04$).

En conclusion, si l'on considère que les biais de classement relatifs au stade clinique des individus, sont faibles et n'empêchent pas la réalisation d'inférence statistique et causale à partir de l'association estimée dans l'échantillon entre le stade clinique et le temps de survie, qu'il n'existe aucun autre biais de classement ni de sélection, et que la localisation du cancer au sein de la cavité buccale (rostrale/centrale ou caudale) constitue l'unique exposition ayant joué un rôle de confusion dans l'étude de cette association causale, alors nous pouvons déduire **qu'il y a de grandes chances** pour qu'il existe **une association causale réelle**, entre le stade clinique et la rapidité de survenue du décès, dans la population des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde non amygdalien, et traités par mégavoltage.

Si l'on garde en tête toutes ces considérations, le stade clinique serait **un facteur de risque** de rapidité de survenue du décès des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien, et traités par mégavoltage. Un individu au stade clinique élevé (III ou IV) aurait un temps de survie significativement plus court qu'un individu au stade clinique plus faible (I ou II).

Il reste cependant très probable que d'autres facteurs de confusion potentiels existent, mais il n'est pas possible de tous les prendre en compte, en même temps, dans un même modèle de Cox multivarié (la taille et le nombre de décès de notre échantillon nous en empêche).

Par exemple, nous avons identifié, que la présence ou l'absence d'une extension nasale et orbitaire constituait un facteur de confusion potentiel (les 3 critères inhérents à la définition d'un facteur de confusion potentiel sont vérifiés).

Il est possible d'ajuster de nouveau l'association brute entre le stade clinique et le temps de survie des cas de notre échantillon sur ce facteur de confusion potentiel là, mais nous ne pouvons pas ajuster notre association brute initiale sur plus d'un facteur de confusion potentiel à la fois.

Pour information, après ajustement sur la présence ou l'absence d'une extension nasale et orbitaire, l'association entre stade clinique et temps de survie des cas de l'étude était toujours significative, mais dans une moindre mesure (risque relatif = 3,75 > 3,20 et $p = 0,04$). La présence ou l'absence d'une extension nasale et orbitaire a également joué un rôle de confusion (moins conséquent que la localisation du cancer dans la cavité buccale) dans l'estimation de l'association entre le stade clinique et le temps de survie des cas de notre étude

f) Radiothérapie à visée palliative *versus* curative ($X^2 = 20,3$; $p < 0,01$)

La radiothérapie à visée palliative ne cherche pas à détruire complètement les cellules tumorales, mais a pour objectif de freiner l'évolution du cancer, et d'en diminuer les symptômes. Elle est simplement à visée antalgique, cytoréductrice, et cherche à augmenter la durée et le confort de vie du patient avant une décompensation inéluctable.

Il est difficile d'interpréter les temps de survie des cas traités par radiothérapie à visée palliative (cf *deuxième partie* II) 2) 2.4) a)). En effet, leur temps de survie est variable car il dépend beaucoup des attentes des propriétaires. Certains propriétaires vont décider d'euthanasier leur animal relativement rapidement après le traitement car ils peuvent avoir eu de mauvaises expériences par le passé, et qu'ils anticipent peut-être trop hâtivement une éventuelle décompensation, alors que d'autres vont envisager le maximum pour leur animal, refusant de pratiquer l'euthanasie. Ces derniers cas sont d'ailleurs souvent les patients recevant de nombreuses associations de traitements (chimiothérapie, chirurgie, radiothérapie...). Il est alors encore plus difficile d'évaluer l'efficacité de chaque traitement pris à part.

Les deux groupes (radiothérapie à visée palliative *versus* à visée curative) ont bénéficié de protocoles de radiothérapie quasiment semblables (mis à part 3 protocoles hypofractionnés dans le groupe « palliatif »), mais la différence majeure entre ces deux groupes réside dans le fait que seuls 2 cas du groupe « radiothérapie palliative » ont bénéficié d'un traitement chirurgical avant la radiothérapie, alors que tous les chiens du groupe « radiothérapie à visée curative » en ont profité. La chirurgie apporte une plus-value énorme au traitement du carcinome épidermoïde non amygdalien, et est quasiment toujours pratiquée lors de radiothérapie à visée curative (cf *première partie* III) 3) 3.7)).

La différence significative en termes de temps de survie entre ces deux groupes peut sans doute s'expliquer par le fait que les carcinomes épidermoïdes du groupe « palliatif » sont plus difficilement contrôlables localement, plus agressifs, ou ayant déjà métastasé à distance. Leur pronostic est donc plus réservé. Il semble logique que le test du logrank ait révélé une différence significative en termes de temps de survie entre les groupes « palliatif » et « curatif ».

Nous ne souhaitons pas discuter des biais de classement (que l'on suppose d'ailleurs peu probables) ni de confusion (qui doivent certainement exister) car il nous semble logique que les temps de survie entre les cas bénéficiant d'un traitement à visée curative, et les cas profitant d'un traitement à visée palliative, soient significativement différents. Cette différence est inhérente à la définition de ces deux stratégies de radiothérapie.

Par conséquent, malgré l'absence de discussion sur les biais de classement et de confusion, il ne nous semble pas aberrant de conclure **qu'il y a de grandes chances** pour qu'il existe **une association causale réelle**, entre la stratégie de radiothérapie adoptée (curative *versus* palliative) et la rapidité de survenue du décès, dans la population des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde non amygdalien, et traités par mégavoltage.

g) Radiothérapie post-opératoire ou seule ($X^2 = 11,9$; $p < 0,01$)

Il est important de souligner que la taille des deux groupes comparés est différente. En effet le groupe « radiothérapie seule » ne comptabilise que 7 cas, alors que le groupe « radiothérapie adjuvante » en contient 25. De plus, la totalité des chiens traités par radiothérapie exclusive, l'ont été dans le cadre d'un traitement à visée palliative, donc dans le cas de cancers localement incontrôlables ou ayant déjà métastasé à distance. Encore une fois, il semble intuitif que le pronostic de ce genre de cas soit moins bon que ceux dont un protocole curatif est envisagé.

Nous n'avons pas cherché à discuter des biais de classement (que l'on suppose d'ailleurs absents) ni de confusion (qui doivent certainement exister) car d'une part, les tailles des deux groupes comparés sont trop différentes, et d'autre part seuls deux cas de radiothérapie post-opératoire ont bénéficié d'un traitement à visée palliative, et aucun des cas de radiothérapie seule n'a profité d'un traitement à visée curative.

Les objectifs de radiothérapie des deux groupes comparés étaient d'emblée trop différents, et il nous semble logique que les temps de survie entre les cas ayant bénéficié d'un traitement chirurgical avant leur traitement de radiothérapie, et les cas n'en ayant pas bénéficié, soient significativement différents.

Parmi les radiothérapies à visée palliative nous avons par ailleurs cherché à objectiver une différence significative en termes de temps survie entre les cas ayant bénéficié d'une radiothérapie post-opératoire, de ceux dont le traitement par radiothérapie était exclusif. Aucune différence significative n'a été mise en évidence par le test du logrank ($X^2 = 0,7$ avec $p = 0,34$, TSM « radiothérapie à visée palliative post-opératoire » de 232 jours contre 172 jours pour le groupe « radiothérapie à visée palliative seule »), notamment car la taille des deux sous-groupes constitués est très petite (respectivement 5 et 7 cas).

2.7) Remarques sur les données post-traitement de radiothérapie

Il nous a paru important d'émettre quelques remarques quant au taux de récurrences (38 %), de métastases (13 %) et quant aux causes de décès rapportées dans cette étude.

Relativement peu de cas de notre étude ont présenté des métastases à distance au cours du suivi, comparativement à la littérature (entre 3 et 36 %, cf *première partie I*) 5) 5.3)). Cependant, le protocole de suivi post-traitement de radiothérapie proposé par les oncologues en charge des cas n'a été suivi scrupuleusement par les propriétaires que dans de très rares cas (3 cas sur 32).

Par contre, 38 % des cas de notre étude ont présenté une ou plusieurs récurrences suite au traitement, ce qui est proche des 40 % de récurrences retrouvés dans la littérature (cf *première partie III*) 3) 3.7)).

Tout d'abord il est essentiel de constater que peu d'examens complémentaires post-radiothérapie pertinents ont été réalisés. Le manque d'information a ainsi peut-être caché d'éventuelles récurrences ou métastases chez des chiens apparemment sains, ou chez des cas décédés dont la cause du décès n'a pas été clairement identifiée (ou si celle-ci a éventuellement masqué une extension locale ou systémique du cancer). Quatre hypothèses peuvent être émises quant à ce défaut de suivi :

- le dialogue entre les oncologues en charge du cas et le propriétaire n'a pas été suffisamment clair, ce qui a mené à une mauvaise compréhension du propriétaire quant aux objectifs d'un suivi rigoureux de son animal, et les modalités pratiques de celui-ci (hypothèse peu probable si l'on considère le professionnalisme et l'expertise des spécialistes du centre, habitués à ce genre de situation),
- l'examen complémentaire le plus fréquemment proposé et le plus sensible étant le scanner, il est possible que certains propriétaires n'aient pas les ressources et/ou le temps nécessaires à la réalisation d'un tel examen (dispendieux et souvent disponible à distance), et qu'ils aient préféré effectuer ou non le suivi chez leur vétérinaire traitant,
- les propriétaires des cas s'étant bien remis de leur traitement, et n'ayant jamais montré de signes de récurrences locales ou de difficultés respiratoires, n'ont peut-être pas jugé nécessaire d'effectuer un suivi régulier de leur animal,
- les animaux qui se sont dégradés rapidement après leur traitement de radiothérapie n'ont peut-être pas eu l'occasion (par manque de temps ou parce que le diagnostic de récurrence ou métastases semblaient évident aux yeux des propriétaires ou du vétérinaire) de bénéficier d'un bilan d'extension précédant leur décès.

Ce défaut de suivi de certains cas entraîne sans doute une sous-estimation du taux de récurrences locales ou de métastases locorégionales ou à distance, et par conséquent du taux de décès en relation avec le cancer buccal (soulignons de plus qu'un seul bilan d'extension abdominal, par échographie, a été réalisé, et est revenu négatif).

Il est probable que la proportion de récurrences, et de métastases locorégionales et/ou à distance, ait été sous-estimée dans notre étude.

Par ailleurs, comme nous l'avons précisé précédemment (cf *deuxième partie I*) 2) 2.3)), si le vétérinaire traitant en charge du cas le considérait comme indemne de récurrences locales et/ou de métastases à distance au moment du décès, la cause de celui-ci (souvent une pathologie cardiaque ou rénale concomitante, mais également un abaissement d'apparition soudaine ou de la tétraparésie) était alors jugée indépendante du cancer buccal. Il est possible que le nombre de décès causalement reliés à l'extension locale et à distance d'un carcinome épidermoïde buccal ait été sous-estimé dans notre échantillon.

CONCLUSION

Le carcinome épidermoïde est le deuxième cancer buccal le plus fréquent du chien. On en distingue deux types, aux comportements très différents : le carcinome amygdalien, et le non amygdalien.

Notre étude s'est exclusivement portée sur le carcinome épidermoïde non amygdalien, qui représente un cancer buccal localement agressif, mais à potentiel métastatique locorégional et à distance faible. De par sa nature, les options thérapeutiques sont multiples, aussi bien chez le chat que le chien, et permettent une approche variée de la gestion de ce type de cancer. Les deux grands piliers du traitement du carcinome épidermoïde non amygdalien étant la chirurgie, et la radiothérapie.

L'évolution des techniques de radiothérapie, et notamment le développement du mégavoltage qui est désormais utilisé quasiment exclusivement pour le traitement du carcinome épidermoïde buccal chez le chien, nous a poussé à monter une étude sur 32 chiens présentant un carcinome épidermoïde non amygdalien, et traités par mégavoltage au centre vétérinaire MICEN VET entre janvier 2008 et mai 2015, dont l'objectif était d'estimer le temps de survie médian et les taux de survie à 1, 2 et 3 ans des cas de notre échantillon, mais également de dégager des expositions d'intérêt qui auraient un impact significatif, ou non, sur la rapidité de survenue du décès dans notre échantillon.

Le temps de survie médian de notre étude était de **972 jours**, et les taux de survie à 1, 2 et 3 ans de notre échantillon étaient de **66, 59 et 46 %**. Grâce au test du logrank, nous avons également pu identifier les expositions n'étant pas associées significativement au temps de survie des cas de notre étude (le sexe des individus, la localisation maxillaire ou mandibulaire du cancer, le degré d'inflammation de la lésion tumorale, la présence ou l'absence d'une adénomégalie locorégionale, une éventuelle extension nasale et/ou orbitaire du cancer, le degré de différenciation histologique, le type de marges chirurgicales, l'accélérateur de particules utilisé, et le type de dosimétrie envisagée), et les expositions présentant une influence significative sur les temps de survie des cas de notre échantillon (l'âge des individus (< 9,7 ans *versus* > 9,7 ans), leur poids (< 23 kg *versus* > 23 kg), la présence ou l'absence d'une pathologie concomitante au traitement, la localisation rostrale/centrale ou caudale du cancer dans la cavité buccale, le stade clinique des individus (stades I et II *versus* III et IV), et le type de radiothérapie (palliative *versus* curative, et post-opératoire *versus* seule).

Nous avons cherché à savoir si certaines de ces expositions constituaient des facteurs de risque de rapidité de survenue du décès des chiens présentant un carcinome épidermoïde non amygdalien et traités par mégavoltage, en utilisant notamment le modèle de régression de Cox. Cependant, le faible nombre de décès observés dans notre échantillon (21 cas) ne nous permet pas d'ajuster nos expositions d'intérêt sur plus d'un facteur de confusion potentiel *via* le modèle de Cox, ce qui rend l'inférence causale impossible et donc la conclusion sur d'éventuels facteurs de risque non réalisable.

Cependant, malgré les nombreux biais de cette étude, les résultats généraux de l'analyse de survie effectuée sur notre échantillon nous confortent dans l'idée que la radiothérapie par mégavoltage est un **atout considérable** dans le traitement du carcinome épidermoïde non amygdalien du chien. Certaines conditions sont requises pour établir le plan thérapeutique le plus adapté à chaque individu, et à chaque carcinome épidermoïde non amygdalien :

- un examen histologique de la masse buccale pré-opératoire, ou post opératoire,
- un bilan d'extension local, régional et à distance,
- l'obtention de marges d'exérèse les plus larges possibles dans le cas où un traitement chirurgical est indiqué,

Cette étude nous a apporté l'intime conviction, que si l'ensemble de ces conditions sont remplies, la radiothérapie par mégavoltage présente un **intérêt considérable** notamment lorsqu'elle est envisagée à visée curative. Le temps de survie médian observé dans notre étude est d'ailleurs largement supérieur (plus de deux fois) à ceux retrouvés dans la littérature ancienne et actuelle.

Par ailleurs, il nous paraît important de souligner également que dans notre étude, seul le stade clinique des individus semblent ressortir comme étant un **facteur de risque** de rapidité de survenue du décès des chiens atteints d'un carcinome épidermoïde buccal non amygdalien, et traités par mégavoltage (sous réserve de l'ensemble des considérations précédemment évoqués, cf *troisième partie II) 2) 2.6) e*)).

Il aurait été néanmoins très intéressant de pouvoir comparer les chiens de notre échantillon avec un autre groupe de chiens présentant un carcinome épidermoïde non amygdalien, dont le plan de traitement n'aurait pas inclus de séances de radiothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

ALLEMAN AR, BAIN PJ. (2000). Diagnosing neoplasia : the cytologic criteria for malignancy. *Vet. Med.*, **95**, 204-223.

ARGYLE DJ, BREARLEY MJ, TUREK MM. (2008). *Decision making in Small Animal Oncology*. Wiley-Blackwell, 217-224 p.

BAUCHET AL, BALME E, FONTAINE JJ, LEFORT-CORDONNIER N, THIBAUD JL. (2009). Lymphangiectatic Fibrous Polyp of the Tonsil in a Dog. *Journal of Comparative Pathology*, **141**.

BECK ER, WITHROW SJ, MCCHESENEY AE, *et al.* (1986). Canine tongue tumors : a retrospective review of 57 cases. *J. Amer. Anim. Hosp. Assoc.*, **22**, 525-532.

BERG, JOHN. (1998). Principles of oncologic orofacial surgery. *Clinical techniques in small animal practice*, **13**, n°1, 38-41.

BERTONE ER, MOORE AS, SNYDER LA, *et al.* (2003). Environmental and lifestyle risk factors for oral squamous cell carcinoma in domestic cats. *J. Vet. Intern. Med.*, **17**.

BRODEY RS, REID CF, SAUER RM. (1966). Metastatic bone neoplasia in the dog. *JAVMA*, **148**, 29-43.

BRODEY RS. (1970). The biological behaviour of canine oral and pharyngeal neoplasms. *Journal of American Animal Practice*. **11**, 45-53.

BRONDEN LB, ERIKSEN T, KRISTENSEN AT. (2009). Oral malignant melanomas and other head and neck neoplasms in Danish dogs: data from the Danish Veterinary Cancer Registry. *Acta. Vet. Scand.*, 51-54.

BROOKS MB, LEIFER CE, MATUS RE, *et al.* (1998). Chemotherapy versus chemotherapy plus radiotherapy in the treatment of tonsillar squamous cell carcinoma in the dog. *J. Vet. Int. Med.*, **2**, 206-211.

BURNS GO, ERB HN, SCRIVANI PV, THOMPSON MS. (2008). Relation between age, body weight, and medial retropharyngeal lymph node size in apparently healthy dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, **49**, n°3, 277-281.

CARPENTER LG, OGILVIE GK, POWERS BE, WITHROW SJ, *et al.* (1993). Squamous cell carcinoma of the tongue in 10 dogs. *J. Amer. Anim. Hosp. Assoc.*, **29**, 17-24.

CLARKE BS, MANNION PA, WHITE RAS. (2011). Rib metastases from a non-tonsillar squamous cell carcinoma in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, **52**, 163-167.

COHEN D, BRODEY RS, CHEN SM. (1964). Epidemiologic aspects of oral and pharyngeal neoplasms of the dog. *Am. J. Vet. Res.*, **25**, 1776.

CULP WT, ALDRIDGE CF, BOSTON S, BROWN DC, BURACCO P, EHRHART N. (2013). Results of surgical excision and evaluation of factors associated with survival time in dogs with lingual neoplasia : 97 cases (1995-2008). *JAVMA*, **242**, 1392-1397.

DE VOS JP, BURM AG, FOCKER AP, BOSCHLOO H, KARSIJNS M, VAN DER WAAL I. (2005). Piroxicam and carboplatin as a combination treatment of canine nontonsillar squamous cell carcinoma : a pilot study and a literature review of a canine model of human head and neck squamous cell carcinoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, **3**, 16–24.

DELEVERDIER M, GUIRE F, VAN HAVERBEKE. (1991). Les tumeurs de la cavité buccale du chien : étude anatomo-clinique à partir de 117 cas. *Revue de Médecine Vétérinaire*, **142**, 11, 811-816 p.

DENNIS MM, BARNES AB, DUNCAN CG, EHRHART EJ, EHRHART N. (2006). Frequency and risk factors associated with lingual lesions in dogs : 1.196 cases (1995-2004)

DEVAUCHELLE P. (1990). Principe et indications de la radiothérapie chez les carnivores domestiques. *Recueil de Médecine Vétérinaire*, **166**, 1023-1029.

DORN CR, PRIESTER WA. (1976). Epidemiologic Analysis of Oral and Pharyngeal Cancer in Dogs, Cats, Horses and Cattle. *JAVMA*. **169**, 1202-1206.

ETTINGER SJ, FELDMAN EC, *et al.* 2010. *Veterinary Internal Medicine*. 7th ed. Saunders Elsevier, **1**, 1047-1053 p.

EVANS SM, SHOFR F. (1988). Canine oral nontonsillar squamous cell carcinoma : Prognostic factors for recurrence and survival following orthovoltage radiation therapy. *Veterinary Radiology*, **29**, 3, 133-137.

FAKHRY C, CMELAK A, FORASTIERE A, GILLISON M.L, LI S, PINTO H, *et al.* (2008). Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, **100**, 261–269.

FARELLY J, MACENTEE MC. (2010). A survey of radiation facilities in 2010. *Vet. Radiol. Ultrasound*, **55**, n°6, 638-643.

FOX LE, DAVIS LH, GEOGHEGAN SL, *et al.* (1997). Owner satisfaction with partial mandibulectomy or maxillectomy for treatment of oral tumors in 27 dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **33**, 25.

FRAZIER SA, JOHNS SM, HAMMOND GM, KENT MS, ORTEGA J, RODRIGUEZ CO Jr, *et al.* (2012). Outcome in dogs with surgically resected oral fibrosarcoma (1997-2008). *Vet. Comp.Oncol.*, **10**, 33-43.

FULTON AJ, KASS PH, MURPHY BG, NEMEC A, VERSTRAETE FJM. (2013). Risk factors associated with survival in dogs with non tonsillar oral squamous cell carcinoma : 31 cases (1990-2010). *JAVMA*, **243**, n°5.

GHIRELLI CO, VILLAMIZAR LA, PINTO AC. (2013). Comparison of standard radiography and computed tomography in 21 dogs with maxillary masses. *J. Vet. Dent.*, **30**, 72-76.

GILLETTE EL, DEWHIRST M, MCCHESENEY SL, ROBERT JS. (1987). Response of canine oral carcinomas to heat and radiation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, **13**, 1861-1867.

GRIER CK, MAYER MN. (2007). Radiation therapy of canine non tonsillar squamous cell carcinoma. *Canadian Veterinary Journal*, **48**.

HERRING ES, SMITH MM, ROBERTSON JL. (2002). Lymph node staging of oral and maxillofacial neoplasms in 31 dogs and cats. *J. Vet. Dent.*, **19**, n°3, 122-126.

HOYT RF, WITHROW SJ. (1984). Oral malignancy in the dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **20**, 83.

KINZEL S, BUECKER A, EBLE M, HEIN S, JANSEN T, KOCH J. (2003). Hypofractionated radiation therapy for the treatment of malignant melanoma and squamous cell carcinoma in dogs and cats. *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.*, **116**, 134-138.

KNEISSL S, PROBST A. (2006). Magnetic resonance imaging features of presumed normal head and neck lymph nodes in dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, **47**, n°6, 538-541.

KOSOVSKY JK, MARRETTA SM, MATTHIESEN DT, *et al.* (1991). Results of partial mandibulectomy for the treatment of oral tumors in 142 dogs. *Vet. Surg.*, **20**, 397.

KÜHNEL S, KESSLER M. (2014). Prognose oraler (gingivaler) Plattenepithelkarzinome beim Hund nach chirurgischer Therapie. *Tierärztliche Praxis Kleintiere*, **6**.

LADUE-MILLER T, PAGE R, PRICE GS, THRALL DE. (1995). Radiotherapy of canine non-tonsillar squamous cell carcinoma. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, **37**, n°1, 74-77.

LANGENBACH A, HENDRICK MJ, MCMANUS PM, SCHOFER FS, SORENMO KU. (2001). Sensitivity and specificity of methods of assessing regional lymph nodes for evidence of metastasis in dogs and cats with solid tumours. *JAVMA*, **218**, 1424–1428.

LE BOURGEOIS JP, CHAVAUDRA J, ESCHWEGE F. (1992). *Radiothérapie oncologique*, Paris, Hermann, 3-27.

MACCARTAN L, ARGYLE D. (2012). Tumeurs de la cavité orale chez le chien et le chat. [on line], *Royal Canin*, **82**, [<http://www.vetup.com/articles-veterinaires/categories/82-royal-canin-alimentation/430-tumeur-cavite-orale-chien-chat#.VotPIPnhDIU>] (Consulté le 04/01/2016).

MADSEN C. (1989). Squamous cell carcinoma and oral, pharyngeal and nasal lesions caused by foreign bodies in feed. Cases from a long term study in rats. *Lab. Anim.*, **23**, 241-247.

MAGNOL JP, DELISLE F, MARCHAL T, *et al.* (2001). *Cancérologie clinique du chien*, 133-149 p.

MAS A, BLACKWOOD L, CRIPPS P, *et al.* (2011). Canine tonsillar squamous cell carcinoma: a multicentre retrospective review of 44 clinical cases. *J. Small. Anim. Pract.*, **52**, 359.

MESTRINHO LA, BERNARDO E, BURACCO P, LLORET A, NIZA MMRE. (2012). Neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery as treatment for oral maxillary squamous cell carcinoma in a dog. *Australian Veterinary Journal*, **90**, n°7.

MEUTEN DJ. (2002). *Tumors in Domestic Animals*. 4th ed. Iowa, Iowa State Press, 800 p.

MIALOT M, LAGADIC M. (1990). Épidémiologie descriptive des tumeurs du chien et du chat. *Rec. Med. Vet.*, **166**, 11, 937-947 p.

MORRIS J, DOBSON J. (2001). *Small Animal Oncology*. Blackwell Science, 304 p.

MOORE AS. (2002). Radiation therapy for treatment of tumours in small companion animals. *Vet. J.*, **164**, 176-187.

MUNDAY JS, DUNOWSKA M, HILLS S, LAURIE RE. (2016). Genomic characterisation of canine papillomavirus type 17, a possible rare cause of canine oral squamous cell carcinoma. *Veterinary Microbiology*, **182**, 135-140.

NEMANIC S, LONDON CA, WISNER ER. (2006). Comparison of thoracic radiographs and single breath-hold helical CT for detection of pulmonary nodules in dogs with metastatic neoplasia. *J. Vet. Intern Med.*, **20**, n°3, 508-515.

NEMEC A, MURPHY BG, KASS PH, *et al.* (2012). Histological subtypes of oral non-tonsillar squamous cell carcinoma in dogs. *J. Comp. Pathol.*, **147**, 111–120.

NEMEC A, MURPHY BG, JORDAN RC, KASS PH, VERSTRAETE FJ. (2014). Oral papillary squamous cell carcinoma in twelve dogs. *J. Comp. Pathol.*, **150**, 155-161.

OAKES MG, HEDLUND CS, HOSGOOD G, LEWIS DD. (1993). Canine oral neoplasia. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, **15**, 15-31.

OGILVIE GK, BADERTSCHER II RR, O'BANION MK, REICHMANN ME, SUNDBERG JP, WHEATON LG. (1988). Papillary squamous cell carcinoma in three young dogs. *JAVMA*, **192**, 933-936.

RAGLAND WL, GORHAM JR. (1967). Tonsillar carcinoma in rural dogs. *Nature*, **214**, 925-926.

REIF JS, COHEN D. (1971). The environmental distribution of canine respiratory tract neoplasms. *Arch. Environ. Health*, **22**, 136.

SCHMIDT BR, GLICKMAN NW, DENICHOLA DB, DEGORTARI AE, KNAPP DW. (2001). Evaluation of piroxicam for the treatment of oral squamous cell carcinoma in dogs. *JAVMA*, **11**, 1783–1786.

SCHMIDT JM, NORTH SM., FREEMAN KP, RAMIRO-IBAÑEZ F. (2010). Canine paediatric oncology : retrospective assessment of 9.522 tumors in dogs up to 12 months (1993-2008). *Veterinary and Comparative Oncology*, **8**, 283-292.

SCHWARTZ PD, CURTIS CR, POWERS BE, STRAW RC, WITHROW SJ. (1991). Mandibular Resection as a treatment for Oral Cancer in 81 Dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **27**, 6, 601-610 p.

SCHWARTZ PD, CURTIS CR, POWERS BE, STRAW RC, WITHROW SJ. (1991). Partial Maxillary Resection as a treatment for Oral Cancer in 61 Dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **27**, 6, 617-624 p.

SLATTER D. (2003). *Textbook of small animal surgery*. 3rd ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2714 p.

SMITH MM. (1995). Surgical Approach for Lymph Node Staging of Oral and Maxillofacial Neoplasms in Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **31**, 5.

SNYDER LA, BERTONE ER, JAKOWSKI RM, *et al.* (2004). p53 expression and environmental tobacco smoke exposure in feline oral squamous cell carcinoma. *Vet. Pathol.*, **41**, 209.

SYRCLE JA, BERGMAN PJ, BONCZYNSKI J, MONETTE S. (2008). Retrospective Evaluation of Lingual Tumors in 42 Dogs : 1999-2005.

THEON AP, MADEWELL BR, RODRIGUEZ MS. (1997). Analysis of prognostic factors and patterns of failure in dogs with malignant oral tumors treated with megavoltage irradiation. *JAVMA*, **210**, 778-784.

TODOROFF RJ, BRODEY RS. (1979). Oral and pharyngeal neoplasia in the dog : a retrospective survey of 361 cases. *JAVMA*, **175**, 567-571.

TOLLET MA, DUDA L, BROWN DC, KRICK EL. (2016). Palliative radiation therapy for solid tumors in dogs : 103 cases (2007-2011). *JAVMA*, **248**, n°1.

WALLACE J, MATTHIESEN DT, PATNAIK AK. (1992). Hemimaxillectomy for the treatment of tumors in 69 dogs. *Vet. Surg.*, **21**, 337-341.

WALLACE BM. (2002). *Cancer in dogs and cats, Medical and Surgical management*. 2nd ed. Jackson, Teton Newmedia, 788 p.

WHITE RAS, FREEDMAN LS, JEFFERIES AR. (1985). Clinical staging for oropharyngeal malignancies in the dog. *Journal of Small Animal Practice*, **26**, 581–594.

WITHERS FW. (1938). Squamous cell carcinoma of the tonsil in the dog. *J. Pathol. Bacteriol.*, **49**, 429-432.

WITHROW SJ, MACEWEN EG. (2006). *Small Animal Clinical Oncology*. 4th ed. St Louis, Saunders Elsevier, 455-475.

WITHROW SJ, PAGE RL, VAIL DM. (2013). *Small Animal Clinical Oncology*. 5th ed. St Louis, Saunders Elsevier, 750 p.

LA RADIOTHÉRAPIE PAR MÉGAVOLTAGE DU CARCINOME ÉPIDERMOÏDE BUCCAL NON AMYGDALIEN DU CHIEN : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE 32 CAS

NOM et Prénom : SCHERF Grégoire

Le carcinome épidermoïde est le deuxième cancer buccal le plus fréquent du chien. On en distingue deux types, aux comportements très différents : le carcinome amygdalien, et le non amygdalien.

Le carcinome épidermoïde non amygdalien est un cancer localement agressif, présentant une extension locale souvent importante, mais au comportement métastatique faible. De nombreuses options thérapeutiques sont possibles, notamment la chirurgie et la radiothérapie, qui constituent la base de la prise en charge de ce cancer buccal, et qui, lorsqu'elles sont associées, améliorent le pronostic des individus atteints.

Seules deux études, depuis 1987, se sont intéressées au traitement par mégavoltage du carcinome épidermoïde non amygdalien du chien et il nous a paru important d'actualiser les connaissances à ce sujet.

Après un bref bilan des connaissances actuelles quant à l'épidémiologie, l'aspect lésionnel, le comportement biologique et les traitements du carcinome épidermoïde non amygdalien chez le chien, une analyse de survie Kaplan-Meier a été effectuée dans ce travail à partir de 32 cas référés au centre de cancérologie vétérinaire MICEN VET pour le traitement, par mégavoltage, d'un carcinome épidermoïde non amygdalien. L'objectif de ce travail rétrospectif étant d'estimer le temps de survie médian et les taux de survie à 1, 2 et 3 ans des cas de notre échantillon, tout en dégagant des expositions d'intérêt qui auraient un impact significatif, ou non, sur la rapidité de survenue du décès.

Le temps de survie médian, et les taux de survie à 1, 2 et 3 ans des cas de notre échantillon étaient respectivement de **972 jours**, et de **66, 59 et 46 %**. De nombreuses expositions d'intérêt (comme l'âge ($< 9,7$ ans *versus* $> 9,7$ ans), le stade clinique (stades I et II *versus* III et IV), ou la localisation du cancer dans la cavité buccale) ont été identifiées comme ayant une influence significative sur les temps de survie des cas de notre échantillon. Le modèle de régression de Cox a été utilisé sur la plupart des expositions d'intérêt identifiées, afin de dégager si certaines constituaient des facteurs de risque de rapidité de survenue du décès des chiens présentant un carcinome épidermoïde non amygdalien et traités par mégavoltage. Cependant, le faible nombre de décès observé dans notre échantillon, ne nous permet pas, *via* le modèle de Cox, de conclure quant à d'éventuels facteurs de risque.

Mots clés : CANCÉROLOGIE / TUMEUR BUCCALE / CAVITÉ BUCCALE / CARCINOME ÉPIDERMOÏDE / RADIOTHÉRAPIE / TRAITEMENT / ÉTUDE RÉTROSPECTIVE / CARNIVORE DOMESTIQUE / CHIEN

Jury : Président : Pr.

Directeur : M. MANASSERO

Assesseur : M. REYES-GOMEZ

Invités : M. DEVAUCHELLE, M. DESQUILBET

CANINE NON-TONSILLAR SQUAMOUS CELL CARCINOMA TREATED BY MEGAVOLTAGE RADIATION: A RETROSPECTIVE STUDY OF 32 CASES

NAME and Surname: SCHERF Grégoire

Squamous cell carcinoma (SCC) is the 2nd most common oral cancer in dogs. There are two types of oral SCC : tonsillar and non-tonsillar. The non-tonsillar SCC is locally aggressive, but has a low metastatic potential. Several therapeutic approaches exist, but surgery and radiation therapy represent the gold standard treatment for non-tonsillar SCC and, when associated, improve the prognosis of affected dogs.

Since 1987, only two studies have been published on the treatment by megavoltage radiation of canine non-tonsillar SCC, making additional and recent data usefull on that subject.

After a review of current knowledge about the epidemiology, pathological features, biologic behaviour and therapeutic approaches of canine non-tonsillar SCC, we will present a retrospective study dealing with survival analysis using the records of 32 affected dogs, treated by megavoltage radiation at the MICEN VET Oncology center. The purpose of this study was to estimate the median survival time, and the survival rates at 1, 2 and 3 years post radiation treatment, of our cases. Several exposures, which could have a significant impact on the survival time of our 32 cases, were also investigated.

The median survival time was **972 days** in our population, and the survival rates at 1, 2 and 3 years post radiation treatment were **66, 59 and 46 %** respectively. Several exposures, such as age (< 9,7 years old *versus* > 9,7), clinical stage (stage I and II *versus* stage III and IV), or cancer intraoral location, had a significant impact on the survival time of our cases. Cox's regression model was used to determine if some of our exposures could be considered as risk factors of a lower survival time for dogs presenting a non-tonsillar SCC, and treated by megavoltage radiation. However, the number of death that occured during our follow-up period was not sufficient to conclude, using the Cox's regression model, about possible risk factors.

Keywords: ONCOLOGY / ORAL TUMOR / ORAL CAVITY / SQUAMOUS CELL CARCINOMA / RADIATION THERAPY / TREATMENT / RETROSPECTIVE STUDY / DOG / CANINE

Jury:

President: Pr.

Director: Mr. MANASSERO

Assessor: Mr. REYES-GOMEZ

Guests: Mr. DEVAUCHELLE, Mr. DESQUILBET