

**VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2018 - Thèse n°066

***NUTRITION ET CANCER CHEZ LES CARNIVORES
DOMESTIQUES : CREATION D'UN GUIDE SUR LA PRISE EN
CHARGE NUTRITIONNELLE***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 26 Octobre 2018
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

CHAMPETIER Agathe



**VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2018 - Thèse n°

***NUTRITION ET CANCER CHEZ LES CARNIVORES
DOMESTIQUES : CREATION D'UN GUIDE SUR LA PRISE EN
CHARGE NUTRITIONNELLE***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 26 Octobre 2018
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

CHAMPETIER Agathe



Liste des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (1er mars 2018)

Nom	Prénom	Département	Grade
ABITBOL	Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ARCANGIOLI	Marie-Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
AYRAL	Florence	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BECKER	Claire	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BELLUCO	Sara	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENAMOU-SMITH	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENOIT	Etienne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BERNY	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BOULOCHER	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BOURDOISEAU	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
BOURGOIN	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BUFF	Samuel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BURONFOSSE	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
CACHON	Thibaut	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CADORÉ	Jean-Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
CAROZZO	Claude	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CHABANNE	Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CHALVET-MONFRAY	Karine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DE BOYER DES ROCHES	Alice	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DEMONT	Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
DJELOUADJI	Zorée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ESCRIOU	Catherine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
FRIKHA	Mohamed-Ridha	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GALIA	Wessam	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Stagiaire
GILOT-FROMONT	Emmanuelle	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
GONTHIER	Alain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GRANCHER	Denis	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
GREZEL	Delphine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
JANKOWIAK	Bernard	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Contractuel
JAUSSAUD	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
JEANNIN	Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Inspecteur en santé publique vétérinaire (ISPV)
JOSSON-SCHRAMME	Anne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences Contractuel
JUNOT	Stéphane	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
KODJO	Angeli	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
KRAFFT	Emilie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
LAABERKI	Maria-Halima	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LAMBERT	Véronique	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LE GRAND	Dominique	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
LEBLOND	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LEDoux	Dorothée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Stagiaire
LEFEBVRE	Sébastien	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences Stagiaire
LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LOUZIER	Vanessa	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
MARCHAL	Thierry	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MATEOS	Stevana	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences Contractuel
MOISSONNIER	Pierre	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOUNIER	Luc	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
PEPIN	Michel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
PIN	Didier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PONCE	Frédérique	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PORTIER	Karine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
POUZOT-NEVORET	Céline	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
PROUILLAC	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
REMY	Denise	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
RIVES	Germain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Contractuel
ROGER	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
SABATIER	Philippe	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
SAWAYA	Serge	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
SCHRAMME	Michael	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
SERGENTET	Delphine	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
THIEBAULT	Jean-Jacques	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
THOMAS-CANCIAN	Aurélié	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences Contractuel
TORTEREAU	Antonin	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
VIGUIER	Eric	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
VIRIEUX-WATRELOT	Dorothée	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences Contractuel
ZENNER	Lionel	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Gilles Freyer,

De la faculté de Médecine de Lyon,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,
Trouvez ici l'expression de ma gratitude et de mes hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur Sébastien Lefèbvre,

Du campus vétérinaire de VetAgro Sup,

Pour m'avoir proposé ce sujet fort intéressant,
Pour votre passion pour la nutrition,
Pour votre disponibilité,
Mes sincères remerciements.

A Madame le Professeur Frédérique Ponce,

Du campus vétérinaire de VetAgro Sup,

Pour avoir accepté d'être le second assesseur de cette thèse,
Pour votre enthousiasme et votre gentillesse,
Mes sincères remerciements.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ANNEXES.....	13
TABLE DES FIGURES.....	15
TABLE DES TABLEAUX.....	17
LISTE DES ABREVIATIONS.....	19
INTRODUCTION.....	23

PARTIE I : LE CANCER, UNE ENTITE COMPLEXE

A) Le métabolisme tumoral, un sujet d'étude récent.....	26
B) Un dérèglement complet du métabolisme cellulaire.....	27
1. Quelques rappels à propos de la glycolyse.....	27
2. L'effet Warburg : la glycolyse aérobie.....	29
3. Lactates et cycle de Cori.....	32
4. La voie des pentoses phosphates.....	35
5. La glutamine comme source d'énergie.....	37
6. Modifications du métabolisme lipidique.....	39
7. Le métabolisme accéléré : une épée à double tranchant pour la cellule tumorale.....	42
C) Inflammation et cancer.....	43
D) La cachexie cancéreuse : des altérations biochimiques aux altérations cliniques.....	47

PARTIE II : METTRE AU POINT UNE RATION ADAPTEE AU PATIENT ATTEINT DE CANCER

I- Evaluation du statut nutritionnel du patient atteint de cancer.....	52
A) Evaluer le degré de cachexie du patient atteint de cancer.....	52
B) Evaluer les besoins en énergie du patient atteint de cancer.....	55
C) L'animal obèse atteint de cancer.....	57
D) Prendre en compte l'activité physique de l'animal.....	57
E) Prendre en charge l'anorexie.....	59
II- Nutriments, minéraux et vitamines nécessaires au patient atteint de cancer.....	61
A) Glucides et Fibres.....	61

B) Protéines	64
1. Généralités	64
2. Glutamine	65
3. Arginine	66
4. Acides aminés ramifiés : leucine, isoleucine et valine	68
5. Acides aminés soufrés	69
C) Lipides.....	70
1. Généralités	70
2. Intérêt des oméga-3	71
D) Antioxydants.....	80
1. Présentation des différents antioxydants	80
2. Vitamine C	82
3. Vitamine E	84
4. Sélénium	85
5. Zinc	86
6. Rétinoïdes et caroténoïdes	87
7. Cuivre.....	92
E) Autres nutriments	94
1) Vitamine D, calcitriol	94
2) Calcium et Phosphore	96
3) Vitamines du groupe B	97
4) Fer.....	101
III- Prendre en compte les affections concomitantes et les effets indésirables des traitements conventionnels	103
A) Prise en charge des affections concomitantes.....	103
1) Insuffisance rénale	103
2) Insuffisance hépatique	105
3) Pancréatite chronique	106
4) Troubles digestifs	107
B) Prévention nutritionnelle des effets indésirables des traitements conventionnels.....	108
1) Intérêt des antioxydants	108
2) Intérêt des acides aminés.....	109
3) Intérêt des oméga-3	110

PARTIE III : QUELLES RECOMMANDATIONS EN CAS DE CANCER ?

I-	Recommandations officielles.....	116
1)	Recommandations de l'ACS chez l'Homme.....	116
2)	Recommandations de la SFNEP chez l'Homme.....	117
II-	La mode des régimes : entre info et intox.....	120
A)	Le régime cétogène	120
1)	Le régime cétogène : la vision d'internet.....	120
2)	Conséquences cellulaires d'un régime cétogène	122
3)	Etude scientifique de l'intérêt du régime cétogène en cas de cancer	124
4)	Les dangers du régime cétogène.....	125
B)	Jeun, restriction calorique et exercice	126
1)	Jeun, restriction calorique et exercice : la vision d'internet	126
2)	Jeun, restriction calorique et exercice : la réalité scientifique.....	127
C)	BARF et régimes crudivores	129
1)	BARF et régimes crudivores : la vision d'internet	129
2)	BARF et régimes crudivores : la réalité scientifique.....	129
D)	Le régime alcalin.....	130
1)	Le régime alcalin : la vision d'internet.....	130
2)	Le régime alcalin : la vision scientifique	131
E)	Les régimes végétariens et vegan	134
1)	Les régimes végétariens et vegan : la vision d'internet	134
2)	Les régimes végétariens et vegan : la réalité scientifique.....	134
F)	Divers.....	135
1)	La cure Gerson.....	135
2)	Le régime Gonzalez	135

PARTIE IV : EXEMPLES CHOISIS

I-	EXEMPLE I (rations ménagères).....	139
A)	RAMBO	139
B)	Analyse des rations proposées.....	140
II-	EXEMPLE II (rations ménagères).....	142

A) FELINE	142
B) Analyse des rations proposées	143
III- EXEMPLE III (aliment industriel dédié)	145
A) BENJI	145
B) Analyse de la ration proposée	145
IV- EXEMPLE IV (croquettes et pâtée)	148
A) TOM	148
B) Discussion	148
V- EXEMPLE V (alimentation par sonde)	156
A) SHANGHA	156
B) Discussion	156
CONCLUSION	159
BIBLIOGRAPHIE	161
ANNEXES	191

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Coefficients nutritionnels pour le calcul du BE chez le chien et le chat.....	191
ANNEXE 2 : Le PG-SGA [®] , un moyen développé chez l'Homme pour évaluer le statut nutritionnel du patient	192
ANNEXE 3 : Guide pratique à usage du vétérinaire.....	193

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1 : La glycolyse, une voie productrice d'énergie	28
FIGURE 2 : La glycolyse anaérobie.....	29
FIGURE 3 : Glycolyse et cycle de Cori : vers un bilan énergétique négatif.....	33
FIGURE 4 : Deux devenirs pour le glucose dans la cellule tumorale : la glycolyse et la PPP.....	36
FIGURE 5 : La glutamine, un carrefour métabolique.....	38
FIGURE 7 : Les cytokines, principaux médiateurs de l'anorexie et de la cachexie	46
FIGURE 8 : L'accélération du métabolisme tumoral : vers l'obtention des précurseurs nécessaires à une multiplication intense.....	50
FIGURE 9 : Structure et nomenclature physiologique d'un acide gras essentiel polyinsaturé : exemple de l'acide stéaridonique (C18:4n-3), un oméga-3	70
FIGURE 10 : Acides gras essentiels et synthèse des médiateurs de l'inflammation	73
FIGURE 11 : Les différentes lignes de défense contre les dérivés réactifs de l'oxygène chez les mammifères	81
FIGURE 12 : Le mécanisme antioxydant de la vitamine C.....	82
FIGURE 13 : Le clivage enzymatique du β -carotène en rétinol : illustration de l'activité provitamine A du β -carotène	90
FIGURE 14 : Deux exemples d'aliments commercialisés pour accompagner un régime cétogène chez le chien	122
FIGURE 15 : La cétogénèse provient d'un dysfonctionnement du cycle de Krebs.....	123
FIGURE 16 : Densité énergétique des différents aliments présentés dans les tableaux XXII à XXV ...	154
FIGURE 17 : Energie fournie par les différents aliments présentés dans les tableaux XXII à XXV	154
Figure 18 : Trépied des attentes à satisfaire pour réussir un accompagnement nutritionnel.....	158

TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU I : Estimation de l'incidence de la cachexie parmi des patients atteints de tumeurs selon les critères choisis.....	47
TABLEAU II : Le score de cachexie CASCO, un outil de suivi en oncologie humaine.....	54
TABLEAU III : Orexigènes disponibles en France utilisables chez le chien et le chat	60
TABLEAU IV : Apports protéiques recommandés chez le chien et le chat atteint de cancer.....	65
TABLEAU V : Recommandations nutritionnelles en situation physiologique et en situation de cancer concernant l'arginine	68
TABLEAU VI : Principaux rôles des acides gras essentiels polyinsaturés (AGEPI)	72
TABLEAU VII : Teneur en acides gras de quelques sources protéiques	77
TABLEAU VIII : Teneur en acides gras de quelques huiles alimentaires.....	78
TABLEAU IX : Teneur pour 1000mg d'huile en AGEPI et prix de quelques huiles facilement disponibles sur le marché français	80
TABLEAU X : Recommandations d'associations internationales sur la mise en place d'une complémentation en cas d'anémie et de carence en fer liées au cancer	102
TABLEAU XI : Prévention de la toxicité de certains agents cytotoxiques par la complémentation en oméga-3 chez le rat et la souris.....	112
TABLEAU XII : Etude de la prévention de la cardiotoxicité de la doxorubicine par la complémentation en oméga-3 chez quelques modèles animaux	113
TABLEAU XIII : Extraits du Guide des recommandations nutritionnels de la SFNEP (2012) : place de la pharmaconutrition chez les patients atteints de cancer	118
TABLEAU XIV : Recommandations nutritionnelles pour les chiens et chats atteints de cancer	120
TABLEAU XV : Protéines, glucides et lipides totaux des produits Ketocal®	125
TABLEAU XVI : 3 rations différentes répondant aux besoins de Rambo.....	139
TABLEAU XVII : Analyse nutritionnelle des différentes rations proposées aux propriétaires de Rambo	141
TABLEAU XVIII : 3 rations différentes répondant aux besoins de Féline	142
TABLEAU XIX : Analyse nutritionnelle des différentes rations proposées aux propriétaires de Féline	144
TABLEAU XX : Analyse nutritionnelle d'une ration à base de Prescription Diet® Canine n/d pour Benji.....	146
TABLEAU XXI : Composition du Prescription Diet® Canine n/d.....	147
TABLEAU XXII : Exemples d'aliments secs complets de type diabète pouvant à défaut être utilisés chez le chat atteint de cancer	150

TABLEAU XXIII : Exemples de pâtées complètes de type diabète disponibles chez le chat.....	151
TABLEAU XXIV : Exemples de pâtées complètes de convalescence et de croissance disponibles chez le chien et le chat	152
TABLEAU XXV : Exemples de pâtées hyperdigestibles disponibles chez le chat	153
TABLEAU XXVI : Légende des FIGURES 16 et 17	155
TABLEAU XXVII : Aliments liquides disponibles pour le chat atteint de cancer	157

LISTE DES ABREVIATIONS

AACR : Acides Aminés à Chaîne Ramifiée
Acétyl-CoA : Acétyl-coenzyme A
ACS : *American Cancer Society*
ADN : acide désoxyribonucléique
ADP : adénosine diphosphate
AFSCA : Agence Fédérale pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire
AGEPI : Acides Gras Essentiels Poly-Insaturés
AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation de la Santé
ANSES : Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ATP : adénosine triphosphate
ATRA : acide tout-trans rétinoïque
BARF : *Bone and Raw Food*
BE : Besoin Énergétique journalier
BEE : Besoin Énergétique à l'Entretien
BID : *Bis In Die*, deux fois par jour
CASCO : *CAchexia SCOr*
CIM : Classification Internationale des Maladies
CIQUAL : table de composition des aliments mise au point par l'ANSES
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
COX : Cyclo-OXygénase
CRP : protéine C-réactive
CTL : Lymphocytes T cytotoxiques
DHA : acide docosahexaénoïque
DXA : *Dual Energy X-ray Absorptiometry*, absorptiométrie biphotonique à rayons X
EGF : facteur de croissance épidermique
EM : énergie métabolisable
EPA : acide éicosapentaénoïque
FAD : flavine adénine dinucléotide
FDG : 18F-fluorodésoxyglucose
FEDIAF : Fédération Européenne De l'Industrie des Aliments pour animaux Familiers
FGF : facteurs de croissance des fibroblastes
FR : récepteurs aux folates
G6PD : Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase
GLUT : transporteurs transmembranaires du glucose
GPx : Glutathion Peroxydase
GTP : Guanosine TriPhosphate
HDL : lipoprotéine de haute densité
HIF : facteur induit par l'hypoxie
HK : hexokinase
IMC : Indice de Masse Corporelle
IFN : interféron
IL : interleukine

IRIS : *International Renal Interest Society*
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
JAVMA : *Journal of the American Veterinary Medical Association*
LCOP : protocole de chimiothérapie associant L-asparaginase, cyclophosphamide, vinblastine, prednisolone
LDHA : lactate déshydrogénase
LDL : lipoprotéine de faible densité
LOX : lipoxygénase
LT : leucotriène
LTC : lymphome cutané de type T
MB : Matière Brute
MNA Mini Nutritional Assessment
MRC : Maladie rénale chronique
MRS : spectroscopie par résonance magnétique
MS : Matière Sèche
NAD : nicotinamine adénine dinucléotide
NADP+ : nicotinamine adénine dinucléotide phosphate
NCI : *National Cancer Institute*
NEC : Note d'Etat Corporel
NK (cellule) : cellule Natural Killer
NO : monoxyde d'azote
NOS : monoxyde d'azote synthase
NRC : *National Research Council*
NT-proBNP : *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*, fraction terminale du facteur natriurétique
PEG : polyéthylène glycol
PET-scan : tomographie par émission de positrons
PFKFB : 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase
PG : prostaglandine
PG-SGA : *Patient Generated Subjective Global Assessment*
PIP3 : Inositol TriPhosphate
PO : *per os*, par voie orale
PPP : voie des pentoses phosphates
PRAL : *Potential Renal Acid Load*
PSP : PolySaccharoPeptide
PTHrp : *PTH related protein*, peptide apparenté à l'hormone parathyroïdienne
PV : Poids Vif
RAMBAs : inhibiteurs du métabolisme de l'acide rétinoïque
RNS : dérivés réactifs du nitrogène
ROS : dérivés réactifs de l'oxygène
RPC : Rapport Protido-Calorique
RSS : dérivés réactifs du soufre
RXR : récepteurs X des rétinoïdes
SeNP : nanoparticules de sélénium
SFNEP : Société Francophone de Nutrition clinique et métabolisme
SGA : *Subjective Global assessment*
SID : *semel in die*, une fois par jour

SIDA : Syndrome de l'ImmunoDéficiency Acquis
SREBP : *Sterol Regulatory Elements-Binding Proteins*, facteurs de transcription
TEP : Tomographie par Emission de Positons
TID : *ter in die*, trois fois par jour
TRx : Thiorédoxine réductase
TTM : TétrathioMolybdate
TX : thromboxane
UI : Unité Internationale
USDA : *United States Department of Agriculture*
VADS : Voies Aéro-Digestives Supérieures
VB : vitamine du groupe B
VDR : récepteurs à la vitamine D
VLDL : lipoprotéines de très haute densité

INTRODUCTION

Les animaux domestiques, de plus en plus médicalisés, vivent de plus en plus vieux. Avec l'accessibilité croissante de techniques d'imagerie (échographie, scanner...) les tumeurs sont plus facilement détectées, et le cancer est devenu l'une des maladies les plus communes chez nos chiens et chats. Dans la plupart des rapports d'assurances publiés, le cancer se place en première ou seconde position des décès rapportés (Withrow et al., 2013). En Suède, en 2005, 18% des décès totaux chez le chien étaient imputés à une tumeur. Dans certaines races, comme le Golden Retriever, le Boxer ou le Bouvier bernois, ce taux atteignait plus de 30%. Des chiffres similaires ont pu être avancés lors d'études nécropsiques (Bronson, 1982).

De nombreuses définitions peuvent être données pour les mots « tumeur » « néoplasie » ou encore « cancer ». Nous utiliserons tout au long de ce travail les définitions appliquées par le collège français des pathologistes : une tumeur, synonyme de néoplasie, est une prolifération cellulaire anormale autonome, qui échappe aux mécanismes de régulation de l'organisme, un cancer étant une tumeur maligne (UMVF, 2013).

Si la tumeur peut avoir un impact direct sur l'organisme (obstruction des voies biliaires, fracture spontanée, douleur locale...), l'expression d'un syndrome paranéoplasique est souvent le premier signe visible de malignité, et témoigne à distance de l'activité tumorale. L'anorexie et la cachexie cancéreuse sont les syndromes paranéoplasiques les plus communs (Meuten, 2017). Dans de nombreux cas, le développement de la tumeur engendre des modifications radicales du métabolisme, accompagnées d'une perte de masse graisseuse et musculaire malgré des apports convenables, de fatigue, d'une fonction immunitaire diminuée (Meuten, 2017, p. 16). En oncologie humaine, la malnutrition concernerait jusqu'à 50% des patients atteints de cancer, tout particulièrement les patients atteints de cancer du pancréas, de cancer de l'œsophage, de cancers de la tête et du cou ou encore de cancer gastro-intestinal (Gangadharan et al., 2017). En médecine vétérinaire, si aucun chiffre n'a encore été établi, celle-ci est fréquemment rapportée.

L'intérêt d'un accompagnement nutritionnel est actuellement bien compris dans le cadre de la prévention de la cachexie cancéreuse. Cependant, l'apport de la nutrition dans le soutien général des patients traités pour un cancer est encore mal compris. La recherche en oncologie a considérablement progressé ces 20 dernières années, et les différents mécanismes menant au développement tumoral et à l'invasion des tissus sains sont mieux compris. L'objectif de cette thèse est à la fois de donner des indications au praticien souhaitant mettre en place un soutien nutritionnel pour ses patients atteints de cancer, mais également de lui apporter des éléments de réponse aux questions posées par le propriétaire, souvent très impliqué dans le traitement de son animal. Nous attacherons une importance toute particulière à briser les différents mythes concernant la nutrition des

patients atteints de cancer, et à mettre en perspective l'intérêt de la nutrition des animaux atteints de cancer avec les différentes méthodes de traitement conventionnel.

A l'heure actuelle, les chercheurs s'intéressent à la « thérapie métabolique » du cancer, qui semble majorer les effets du traitement conventionnel. La première partie de ce travail consiste en un bilan des connaissances actuelles sur le métabolisme tumoral. De même, la seconde partie fait l'état des lieux des connaissances actuelles sur le rôle de chaque nutriment dans le développement du cancer et sur l'effet protecteur envers les effets indésirables des traitements conventionnels. Un aperçu de leur rôle dans les affections concomitantes fréquentes est également proposé. La troisième partie de ce travail fait le point sur les recommandations actuelles en oncologie, chez l'Homme comme chez le chien et le chat. Enfin, la dernière partie regroupe un certain nombre d'exemples de différentes rations élaborées pour des animaux atteints de cancer.

Nous nous concentrerons tout au long de ce travail sur la nutrition du chien et du chat atteints de cancer, mais des adaptations seront nécessaires en cas d'affection concomitante, d'effet indésirable du traitement ou de toute autre particularité propre à chaque patient. Les animaux atteints d'un cancer, majoritairement vieillissants, présentent souvent une ou plusieurs affections concomitantes : insuffisance rénale ou hépatique, pancréatite, ... Les traitements reçus (chimiothérapie, radiothérapie, immunothérapie...) peuvent être responsables de troubles digestifs, d'altérations du goût ou de l'appétit, et nécessiter des modifications du régime alimentaire, ou encore l'utilisation d'orexigènes. Compte tenu de la fréquence de ces affections concomitantes et des effets indésirables des traitements cytotoxiques, et de leur impact sur la qualité de vie des animaux atteints de cancer, leur gestion et celle des affections concomitantes feront également l'objet d'une partie dédiée.

PREMIERE PARTIE

-

*LE CANCER, UNE ENTITE
COMPLEXE*

-

A) Le métabolisme tumoral, un sujet d'étude récent

En janvier 2000, Douglas Hanahan et Robert A. Weinberg publient dans la revue *Cell* un article scientifique majeur, intitulé « *The Hallmarks of Cancer* ». Ils y synthétisent brièvement les informations issues des 25 années précédentes de recherche in vitro sur le cancer, et dégagent ainsi 6 capacités distinctives et complémentaires du cancer :

- l'autosuffisance en signaux de croissance
- l'insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance
- l'induction de l'apoptose
- les capacités de réplication indéfinies
- l'induction de l'angiogénèse
- l'invasion tissulaire et la formation de métastases

Le développement d'une tumeur se fait par étapes successives, au fil des altérations de l'ADN et sous l'influence de son environnement ; il est très rare qu'une seule altération de l'ADN soit suffisante à l'acquisition d'une capacité. Ces capacités permettent aux cellules tumorales de survivre, de proliférer et de se disséminer. Chacune des capacités évoquées par Hanahan et Weinberg pourrait être utilisée comme cible thérapeutique. Dix ans plus tard, Hanahan et Weinberg actualisent leur publication précédente au travers d'une nouvelle synthèse bibliographique « *Hallmarks of Cancer : The Next Generation* » (Hanahan and Weinberg, 2011). Grâce aux travaux des années 2000, deux nouvelles capacités caractéristiques des tumeurs sont dégagées :

- L'échappement à la destruction par le système immunitaire
- Le dérèglement du métabolisme cellulaire

Deux autres propriétés essentielles à l'acquisition de ces capacités sont soulignées : l'instabilité du génome et ses capacités mutationnelles, et les propriétés pro-inflammatoires des tumeurs.

Le dérèglement du métabolisme cellulaire est la capacité qui intéresse le plus les nutritionnistes, et la nutrition en cas de cancer est actuellement un des grands axes de recherche en oncologie. D'une part, les altérations identifiées sont profondes, et concernent l'ensemble des métabolites : glucides, mais aussi lipides, acides aminés, minéraux... D'autre part, les études ayant montré un impact du régime alimentaire sur l'apparition de tumeurs chez l'Homme sont nombreuses. L'apport d'une alimentation adaptée pourrait permettre de limiter le développement tumoral. S'il est difficile chez l'Homme de déterminer la composition exacte d'une alimentation donnée, cela reste envisageable chez les chiens et chats, leur régime alimentaire étant couramment moins varié et plus facilement consigné.

B) Un dérèglement complet du métabolisme cellulaire

La cellule cancéreuse présente qualitativement les mêmes besoins vitaux que la cellule saine en prolifération. La prolifération et le fonctionnement de base de la cellule cancéreuse nécessitent une grande quantité d'énergie. Afin de répondre à cette demande, les mêmes voies cataboliques que la cellule animale saine sont utilisées, mais leur importance, leur efficacité et leur rapidité de fonctionnement sont modifiées, au travers de ce que certains auteurs nomment le détournement du métabolisme cellulaire énergétique.

1. Quelques rappels à propos de la glycolyse

La glycolyse est la plus simple des voies productrices d'énergie (FIGURE 1). A partir d'une molécule de glucose, la glycolyse libère deux molécules de pyruvate, permettant l'obtention de quatre molécules d'ATP et de deux molécules de NADH,H⁺. Si la glycolyse ne consomme pas d'oxygène, il s'agit bien d'une oxydation du glucose : des électrons sont transférés depuis les dérivés du glucose vers un transporteur, le NAD. Les étapes de la glycolyse sont catabolisées par des enzymes dont l'activité est régulée par différents paramètres comme le pH ou encore les concentrations en substrat et/ou en produit.

En présence d'oxygène, le pyruvate issu de la glycolyse est utilisé dans le cycle de Krebs au sein de la mitochondrie. A sa sortie de la glycolyse, le pyruvate est rapidement transformé en acétyl-coenzyme-A (acétyl-CoA). Le passage de l'acétyl-CoA dans le cycle de Krebs résulte en sa dégradation complète en 2 molécules de CO₂, permettant l'obtention de pouvoir réducteur sous la forme de trois molécules de NADH,H⁺ et d'une molécule de FADH₂, ainsi que l'obtention d'énergie sous la forme d'une molécule de GTP.

L'étape ultime consiste en la restauration des transporteurs réduits NADH, H⁺ et FADH₂ via la chaîne respiratoire. Cette réaction en chaîne, également appelée phosphorylation oxydative ou respiration, a lieu au sein de la double membrane mitochondriale. La chaîne protéique qui la catalyse est constituée d'accepteurs et de donneurs d'électrons couplés à des pompes à protons. L'ensemble des donneurs et accepteurs d'électrons permettent la conversion de l'énergie stockée dans les transporteurs réduits en gradient osmotique de protons. Ce gradient osmotique est ensuite utilisé par l'ATP synthase pour produire de l'ATP. L'oxygène, indispensable à la réalisation de cette étape, sert d'accepteur final d'électrons. On considère qu'environ 30 moles d'ATP sont obtenues grâce à la dégradation complète d'une mole de glucose via la chaîne respiratoire.

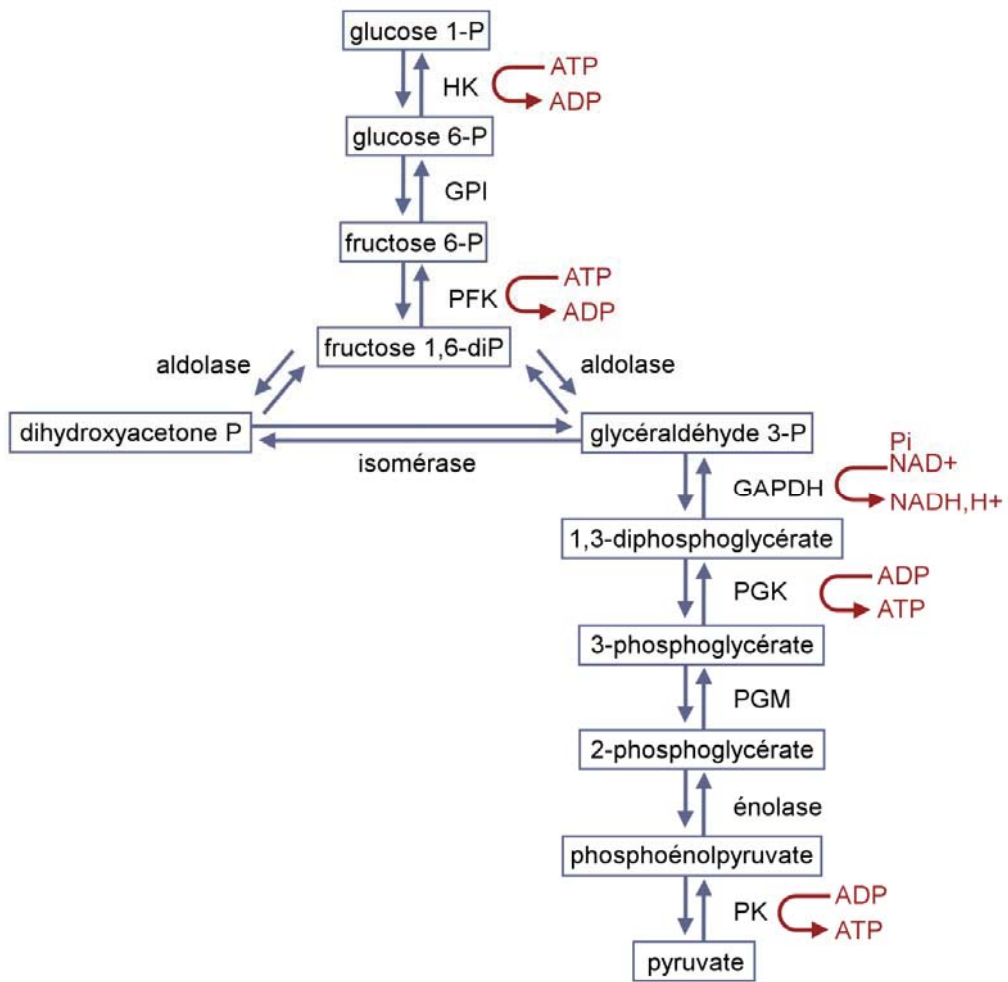


FIGURE 1 : La glycolyse, une voie productrice d'énergie, d'après (Alberts, 2012)

Dans une cellule animale en l'absence d'oxygène, le pyruvate reste dans le cytoplasme et est converti en lactate (FIGURE 2). Cette réaction de fermentation permet également le retour à l'état réduit des transporteurs NADH. Pour une mole de glucose, la glycolyse suivie de la fermentation ne produit que deux moles d'ATP.

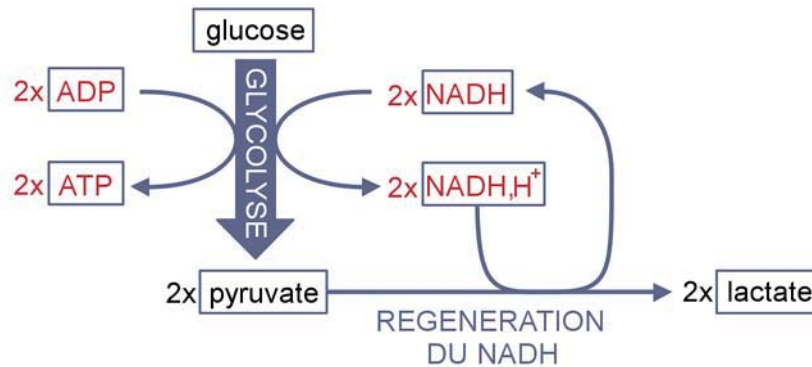


FIGURE 2 : La glycolyse anaérobie, d'après (Alberts, 2012)

2. L'effet Warburg : la glycolyse aérobie

Dans les années 1920, Otto Warburg met en évidence que des cellules cancéreuses humaines consomment du glucose et produisent de l'acide lactique en quantités très importantes en conditions pourtant aérobie (Warburg, 1927). L'effet Warburg, du nom du physiologiste et prix Nobel allemand, correspond à la glycolyse aérobie au sein de la cellule cancéreuse (Koppenol et al., 2011). L'effet Warburg a été étudié de manière très importante au cours des 90 dernières années, dans de nombreux types de tumeurs. Si à l'heure actuelle près de 20 000 publications traitent de ce phénomène, l'effet Warburg n'est pas encore entièrement compris (Liberti and Locasale, 2016).

Le sujet de l'effet Warburg est essentiellement abordé dans le domaine de l'oncologie mais ce phénomène peut également être observé dans certains tissus embryonnaires à division rapide. Tout comme la cellule embryonnaire, la cellule tumorale oriente son métabolisme en fonction de ses besoins, à la fois en énergie mais aussi en matériaux nécessaires à la formation de nouvelles cellules. Outre l'apport d'énergie, la glycolyse permet à la cellule cancéreuse l'obtention de nombreux métabolites intermédiaires, qui vont pouvoir être utilisés dans la synthèse d'acides nucléiques ou de nouvelles protéines pour les cellules tumorales en voie de mitose. Dans les cellules tumorales, la glycolyse aérobie est fortement accélérée afin de compenser son manque d'efficacité par rapport à la phosphorylation oxydative mitochondriale, et de subvenir aux besoins énergétiques élevés de ces cellules.

La consommation de glucose d'une cellule tumorale est fréquemment multipliée par un facteur de 5 à 10 par rapport à celle d'une cellule non cancéreuse (Cramer and Schmitt, 2016). La Tomographie par Emission de Positron, également appelée TEP-scan ou PET-scan (Positron Emission Tomography) permet d'approcher de manière non invasive la consommation de glucose de différentes tumeurs en utilisant un analogue radiomarqué du glucose, le ^{18}F -fluorodésoxyglucose (FDG) (Withrow et al., 2013). D'autres traceurs ont également été utilisés, mais le FDG semble le plus couramment utilisé et est approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) (Zhu et al., 2011). Cette technique est fréquemment utilisée chez l'Homme pour la détection des cancers ou leur suivi. Sa sensibilité est bonne pour les tumeurs dont le métabolisme du glucose est nettement augmenté : la plupart des cancers pulmonaires, colorectaux, œsophagiens, de l'estomac, de la tête et du cou, cervicaux, ovariens, mammaires, les mélanomes et la plupart des lymphomes. Sa sensibilité reste cependant faible sur les tumeurs bien différenciées de bas grade, qui consomment relativement peu de glucose, comme la plupart des cancers prostatiques, les carcinomes bronchoalvéolaires ou les carcinomes rénaux. Les résultats obtenus avec cette technique sont difficilement interprétables au niveau de certains tissus, comme le péricarde, le cerveau, la graisse brune ou les tissus lymphoïdes, qui consomment de manière physiologique une grande quantité de glucose (Zhu et al., 2011). A notre connaissance l'utilisation du PET-scan n'est pas accessible en routine en médecine vétérinaire, et seuls quelques centres le proposent aux Etats-Unis ou en Europe (A. E. Hansen et al., 2011).

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans cette accélération du métabolisme du glucose. Une surexpression du transporteur GLUT-1, principal transporteur GLUT, a été identifiée dans des tumeurs hépatiques ou pancréatiques, des cancers du sein, des cancers de l'œsophage, des tumeurs cérébrales, rénales, pulmonaires, cutanées, colorectales, endométriales, ovarienne ou encore cervicales (Carvalho et al., 2011). Selon le type de tumeurs, d'autres transporteurs GLUT peuvent également être surexprimés. Des études récentes ont pu associer la surexpression du transporteur GLUT-1 à un pronostic plus sombre dans certains cancers comme les carcinomes épidermoïdes buccaux ou les carcinomes rectaux (Guttikonda et al., 2014) (Haber et al., 1998) (Cooper et al., 2003). D'autres études ont montré des résultats contradictoires (Yang et al., 2016). L'expression des transporteurs GLUT serait sous contrôle d'oncogènes comme Ras ou Myc et de gènes suppresseurs de tumeurs comme p53, dont les mutations ont pu être mises en évidence dans de nombreux types de tumeurs. L'hypoxie cellulaire, fréquente au sein des tumeurs solides à croissance rapide, entraînerait également une surexpression des transporteurs GLUT.

L'activité des enzymes impliquées dans la régulation de la glycolyse est également modifiée. Plusieurs oncogènes (c-Myc, HIF...) ont pu être impliqués dans l'activité de ces enzymes. Les isoformes induites dans la cellule cancéreuse peuvent également être différentes des isoformes exprimées dans une cellule non tumorale de même type, et bénéficier d'une régulation spécifique. Par exemple, la protéine p53 favorise l'expression de

l'hexokinase HK2 liée à la membrane mitochondriale au détriment de la kinase soluble HK1. HK2 n'est pas sensible au rétrocontrôle du G-6-P, contrairement à HK1 (Malthiery and Savagner, 2005). L'expression de certains isoformes de phosphofruktokinases a pu être associée à un plus mauvais pronostic, comme PFKFB4, dont la régulation semble différente de celle des autres isoformes. Des voies de communication intracellulaires comme celle du PIP3 (phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate) sont également stimulées, et permettent une réponse plus forte aux signaux de croissance. (Cramer and Schmitt, 2016).

On a longtemps pensé qu'une hypoxie tissulaire obligeait les cellules tumorales à utiliser la glycolyse. En réalité la plupart des cellules tumorales continue de consommer un taux d'oxygène identique à celui des cellules saines, et l'oxygène n'agit que rarement comme facteur limitant. L'utilisation préférentielle de la glycolyse est ainsi à rattacher à une anomalie métabolique stricte plus qu'à une carence en oxygène (Engelking, 2015, p. 155). Différentes anomalies mitochondriales peuvent expliquer ce phénomène, comme des mutations de l'ADN mitochondrial, une diminution du nombre de copies de l'ADN mitochondrial ou une réduction de la traduction de certains gènes nucléaires impliqués dans la synthèse de protéines mitochondriales (Maiuri and Kroemer, 2015). Le nombre de copies de l'ADN mitochondrial augmente avec la progression de la maladie, et peut atteindre un nombre proche de celui des cellules saines dans les tumeurs métastasées.

Un taux de glycogène plus élevé que dans des cellules saines a également pu être mis en évidence dans des cellules tumorales de nombreux cancers. Le glycogène jouerait un rôle crucial dans la survie des cellules tumorales en périodes d'hypoxie ou de déplétion en nutriments. Une augmentation de l'activité de différentes enzymes impliquées dans la glyco-génogénèse a également pu être mise en évidence. Dans une étude, 18% des patients atteints de leucémie myéloïde aigüe étaient concernés, et cette augmentation de l'activité enzymatique était associée à un plus mauvais pronostic (Bhanot et al., 2015).

Le dérèglement du métabolisme glucidique est l'une des principales cibles thérapeutiques de la nutrition en oncologie. De nombreux patients atteints de cancer présentent une insulino-résistance, et devraient bénéficier d'un régime à teneur limitée en glucides. Des anomalies du métabolisme glucidique ont également été mises en évidence chez les chiens atteints de lymphome, d'ostéosarcome ou de tumeurs non hématopoïétiques. Tout comme en situation de diabète insulino-résistant, des taux de glucose, de lactates et d'insuline significativement élevés ont été observés chez ces chiens. Ces altérations métaboliques persistent même en phase de rémission (Mazzaferro et al., 2001) (Ogilvie et al., 1997) (Ogilvie et al., 1992) (Vail et al., 1990).

La simple diminution du taux circulant de glucose parvenant à la cellule tumorale aurait des effets sur sa prolifération. L'utilisation d'inhibiteurs des transporteurs GLUT semble prometteuse. Des inhibiteurs plus spécifiques ciblant des enzymes régulatrices de la glycolyse (comme la PKB/F), ainsi que des agents hypoglycémiantes comme la metformine, utilisée pour traiter le diabète de type 2, sont également à l'étude (Liu et al., 2017; Zi et al., 2017).

L'ESSENTIEL

La glycolyse anaérobie est la voie métabolique privilégiée dans la cellule tumorale, fournissant énergie et métabolites intermédiaires. La croissance tumorale est directement dépendante du taux de glucose circulant.

3. Lactates et cycle de Cori

L'une des conséquences de l'effet Warburg est une libération accrue de lactates par les cellules cancéreuses. D'autres mécanismes, comme la glutaminolyse qui sera traitée par la suite, participent également à la libération de lactates. Grâce à des techniques de bioluminescence quantitative, des taux de lactates significativement élevés allant jusqu'à 15 $\mu\text{mol/g}$ de tissu ont été retrouvés dans des biopsies de cancers de la tête et du cou et de cancers du col de l'utérus (Wu et al., 2016) (Schwickert et al., 1995) (Brizel et al., 2001). Les concentrations en lactates de tissus sains varient en fonction de l'organe considéré, mais semblent inférieures à 3 $\mu\text{mol/g}$ de tissu.

Si les lactates étaient auparavant considérés comme de simples déchets, on sait maintenant qu'ils ont également un rôle de signalétique, et sont produits en permanence en faible quantité par les cellules saines (Goodwin et al., 2015). Les lactates sont de plus en plus perçus comme des régulateurs clefs de l'insulinorésistance, de la croissance tumorale, de l'angiogénèse, de l'immunité anti-tumorale et du processus de métastase. Par exemple, des études ont pu mettre en évidence qu'une augmentation du taux de lactates dans le microenvironnement tumoral inhibe in vitro les capacités de lutte antitumorale des lymphocytes T (Stern et al., 2002) (Haas et al., 2015). D'autre part, une augmentation du taux circulant de lactates est à l'origine d'une diminution du pH sanguin ; certaines études ont suggéré que cette diminution du pH favorisait la métastase (Stern et al., 2002).

Les lactates joueraient également un rôle d'antioxydant et constitueraient un facteur de résistance à la radiothérapie ou à la chimiothérapie, de même que les corps cétoniques, également fréquemment augmentés en cas de tumeurs (Groussard et al., 2000). L'hyperlactatémie et l'hypercétonémie constatée chez les individus diabétiques expliqueraient en partie l'incidence élevée de cancers chez les diabétiques (Wu et al., 2016). Cependant, leur présence en trop grande quantité dans les cellules tumorales perturbe leur fonctionnement. Des inhibiteurs des transporteurs de lactates, à l'origine d'une accumulation néfaste de ces derniers dans les cellules tumorales, sont à l'étude (Kennedy and Dewhirst, 2010).

Certaines cellules cancéreuses peuvent utiliser les lactates comme source directe d'énergie, à l'instar de nombreux organes (cœur, foie, muscle, cerveau...). Les populations cellulaires qui composent la tumeur pourraient ainsi utiliser différentes voies métaboliques, et tandis que l'une des sous-populations en zone hypoxique fait fonctionner intensément la glycolyse et produit beaucoup de lactates, une autre sous-population possédant une lactate

déshydrogénase transforme cet acide lactique en pyruvate et l'utilise via le cycle de Krebs (Martinez-Outschoorn et al., 2012a).

L'hyperlactatémie observée en cas de tumeur est l'un des éléments clefs de l'affaiblissement progressif de certains patients. En effet, la production d'acide lactique stimule sa transformation par le foie, en pyruvate puis à nouveau en glucose ; ce procédé, appelé cycle de Cori, consomme une grande quantité d'énergie (FIGURE 3). La dégradation d'une molécule de glucose ne conduit qu'à la formation de deux molécules d'ATP, tandis que le cycle de Cori utilise six molécules d'ATP pour le recyclage des deux molécules de lactates libérées en glucose. Le glucose produit par le foie peut à nouveau venir alimenter la tumeur, et le cycle se poursuit. Le lien entre cycle de Cori et cachexie est fort. Différents modèles mathématiques ont pu être proposés, afin d'évaluer le gaspillage énergétique généré par la tumeur, ainsi que celui généré par le cycle de Cori. *In fine*, Le cycle de Cori doublerait la consommation en énergie de la tumeur, pour une augmentation totale des dépenses énergétiques au repos d'environ 300 kcal/kg de tumeur/jour (Friesen et al., 2015).

Si la consommation importante de glucose par la cellule tumorale contribue à l'appauvrissement du microenvironnement tumoral, la glycémie des patients atteints de cancer est généralement dans les normes, en partie grâce au cycle de Cori. L'hypoglycémie paranéoplasique concerne essentiellement des tumeurs pancréatiques, sécrétrices de somatomédines comme IGF-1, et beaucoup plus rarement des tumeurs solides extrapancréatiques de très grande taille (Withrow et al., 2013).

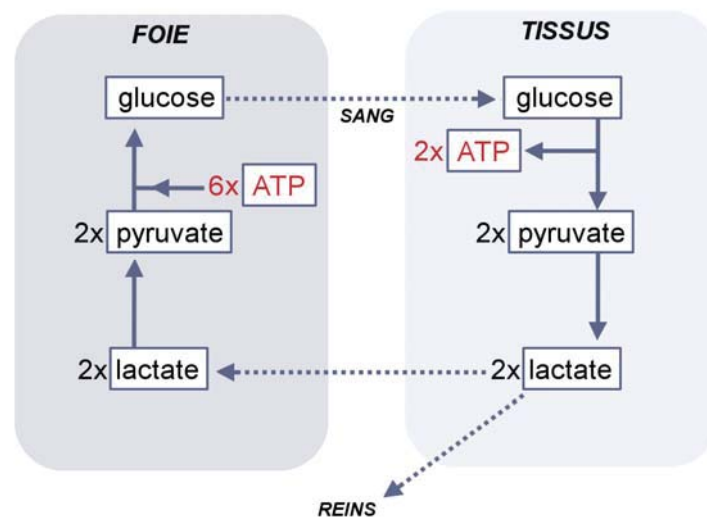


FIGURE 3 : Glycolyse et cycle de Cori : vers un bilan énergétique négatif, d'après (Alberts, 2012)

Bien que la production de lactates par la tumeur soit conséquente, l'hyperlactatémie de type B reste rare. Contrairement à l'hyperlactatémie de type A, secondaire à un défaut d'oxygénation tissulaire, l'hyperlactatémie de type B est secondaire à un défaut du métabolisme des lactates. Chez l'Homme atteint de cancer, elle est le plus souvent observée dans le cadre de tumeurs à fort index mitotique comme les leucémies ou les lymphomes de haut grade, d'autant plus si la clairance hépatique du patient est altérée (Andersen et al., 2013). Les autres tumeurs concernées chez l'Homme sont les myélomes multiples ou les tumeurs solides agressives comme les tumeurs pulmonaires, les cancers du sein et de la prostate, certains carcinomes (de Groot et al., 2011; Munoz et al., 2011). La chimiothérapie, lorsqu'elle est efficace, permet d'améliorer l'hyperlactatémie si elle existe. L'administration de bicarbonates stimulerait au contraire la production d'acide lactique par la tumeur et est déconseillée depuis de nombreuses années (Fraleay et al., 1980). Chez l'Homme, l'activité de la lactate déshydrogénase est considérée comme un marqueur pronostic négatif dans les lymphomes, leucémies, tumeurs des cellules germinales et les mélanomes.

Chez le chien l'hyperlactatémie semble également être un mauvais marqueur de malignité. Une étude publiée en 2010, portant sur 22 chiens atteints de tumeurs hématopoïétiques et 15 chiens souffrant de tumeurs solides n'a montré aucune différence de lactatémie de type B entre les chiens cancéreux et les chiens sains. Cependant ces études portent sur de petits effectifs (Touret et al., 2010). Une autre étude plus récente portant sur 16 chiens atteints de lymphomes a conclu à une hyperlactatémie significativement plus élevée par rapport au groupe témoin (1.74 ± 0.83 mol/L contre 1.08 ± 0.27 mol/L). Dans cette étude, les chiens atteints présentaient également une cétonémie plus élevée (McQuown et al., 2017). Dans le cadre des lymphomes du chien comme du chat une augmentation de l'activité de la lactate déshydrogénase a été observée (Marconato et al., 2009). La spécificité chez le chien de l'activité de la lactate déshydrogénase dans le diagnostic des tumeurs en général reste sans doute très faible. Chez le chien, elle pourrait constituer un marqueur de récurrence.

L'ESSENTIEL

Le métabolisme accéléré des cellules tumorales conduit à la libération de lactates en quantité importante dans le sang. Leur métabolisation par le foie via le cycle de Cori est un procédé très gourmand en énergie, qui participe à l'augmentation de la dépense énergétique au repos des patients atteints de cancer.

4. La voie des pentoses phosphates

La voie des pentoses phosphates (PPP), ou voie de Warburg-Dickens-Horecker, est une voie de dégradation du glucose prenant place dans le cytosol (FIGURE 4). Elle a surtout lieu au sein des cellules des glandes mammaires, du tissu adipeux, du foie, du cortex surrénal ainsi que dans les globules rouges, c'est à dire dans les tissus impliqués dans la synthèse *de novo* d'acides gras et de stéroïdes (Alberts, 2012).

La PPP est traditionnelle divisée en deux segments : une première phase oxydative, et une seconde phase non oxydative. La phase oxydative de la PPP génère un pouvoir réducteur sous forme de NADPH, nécessaire à la synthèse d'acides gras et de nucléotides, mais également à la régénération des antioxydants intracellulaires et à la gestion des dérivés réactifs de l'oxygène présents en abondance dans la cellule tumorale. La phase non oxydative de la PPP permet quant à elle la synthèse de différents sucres qui constituent des éléments carrefours entre la glycolyse et la voie des pentoses phosphates, comme le ribose 5-P, élément clef de la synthèse des nucléotides.

La PPP est particulièrement importante pour la cellule cancéreuse, qui possède des besoins importants en nucléotides et en pouvoir réducteur, mais également en acides gras. Le blocage de la PPP est actuellement une piste thérapeutique à l'étude. Le knock-down de la 6-phosphogluconate déshydrogénase, seconde enzyme de la phase oxydative de la PPP, induit *in vitro* la sénescence de cellules cancéreuses pulmonaires (Sukhatme and Chan).

Dans une cellule non tumorale, l'entrée préférentielle du glucose dans la PPP ou la glycolyse tient surtout à la charge de réactifs dans la cellule. Par exemple lorsque la charge en NADPH est élevée, la G-6-P déshydrogénase est inhibée et le glucose 6-P est réorienté vers la glycolyse. Lorsque la charge en ATP est élevée, le glucose 6-P s'engage dans la PPP et la production de précurseurs.

Différentes enzymes sont impliquées dans la régulation du flux entre glycolyse et voie des pentoses phosphates. Cette régulation semble faire appel à de nombreux médiateurs encore mal connus. Parmi eux se trouvent des gènes suppresseurs de tumeurs comme p53, impliqué dans la régulation de la G6PD. La G6PD est présente dans toute cellule sous deux formes, monomérique ou dimérique, la forme dimérique étant la forme active. La protéine p53 est capable de se lier à la G6PD et inhiber sa dimérisation, inhibant ainsi la PPP. Dans la plupart des cellules tumorales, la protéine p53 est altérée, ce qui pourrait être l'une des explications de l'activation de la PPP (Jiang et al., 2014).

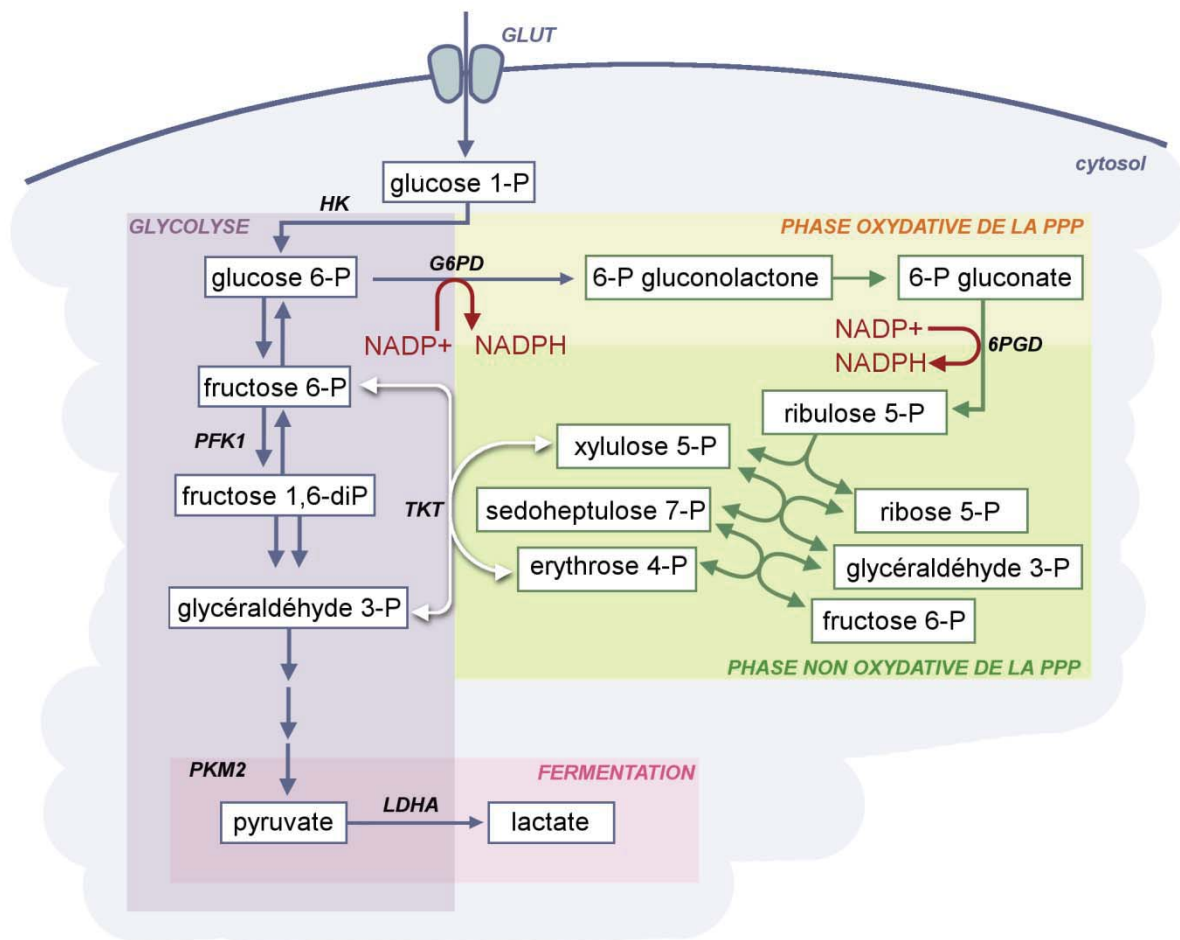


FIGURE 4 : Deux devenir pour le glucose dans la cellule tumorale : la glycolyse et la PPP

HK = hexokinase PFK1=phosphofruktokinase 1 ; PKM2 = pyruvate kinase PKM2 ; LDHA= lactate déshydrogénase ; G6PD= glucose-6-phosphate déshydrogénase ; 6PGD=6-phosphogluconate déshydrogénase ; TKT= transcétole

En temps normal, les cellules cancéreuses semblent privilégier la phase non oxydative, correspondant à la synthèse de précurseurs d'acides nucléiques (Patra and Hay, 2014). Une expérimentation a montré que, dans des cellules d'adénocarcinome hépatique à division rapide, environ 80% des ribonucléotides provenaient de la PPP non oxydative (Boros et al., 1997). Lorsqu'elles sont soumises à un stress oxydatif important, la voie oxydative lui est cependant préférée (Patra and Hay, 2014). Ainsi, la forte régulation enzymatique de la PPP permet d'adapter la production de nucléotides et de pouvoir réducteur aux besoins de la cellule tumorale.

La PPP serait également stimulée par les radiations ionisantes et la chimiothérapie, favorisant la résistance de la tumeur au traitement dans la plupart des cas. Néanmoins dans certains cas l'activation de la PPP aurait un effet synergique avec certaines molécules, comme la doxorubicine et les anthracyclines en général. L'un des mécanismes proposés est la stimulation du cytochrome p450 par le NADPH rendu disponible par la PPP, cytochrome

nécessaire à la formation de radicaux libres par les anthracyclines. Si l'importance de la participation de ces radicaux libres aux propriétés anticancéreuses de la doxorubicine est peu claire, une PPP diminuée pourrait expliquer pour certains auteurs une résistance à la doxorubicine (Patra and Hay, 2014) (Deavall et al., 2012).

L'ESSENTIEL

La voie des pentoses-phosphates est également accélérée dans les cellules tumorales. Elle participe à la synthèse de métabolites intermédiaires et de pouvoir réducteur, essentielle à la synthèse d'acides gras et de nucléotides, mais aussi à la gestion des dérivés réactifs de l'oxygène dans la cellule tumorale.

5. La glutamine comme source d'énergie

Le métabolisme d'une cellule cancéreuse est très malléable, et la plupart des cellules peuvent survivre en conditions extrêmes, comme en situation d'hypoxie ou de déplétion en glucose. La glutaminolyse, parfois utilisée par les cellules en croissance, constitue une voie métabolique alternative utilisée par beaucoup de cancers agressifs. En 1935, Eagle montre que des cellules cancéreuses HeLa prolifèrent plus rapidement dans un milieu concentré en glutamine. Depuis cette découverte, de nombreuses études *in vitro* se sont penchées sur le métabolisme tumoral de la glutamine. Chez l'Homme, les cellules cancéreuses consommeraient 5 à 10 fois plus de glutamine que les cellules saines (Kuhn et al., 2010). Certaines cellules tumorales en sont clairement dépendantes, alors que d'autres lignées peuvent très bien survivre dans un milieu ne contenant pas de glutamine (Hensley et al., 2013). Là encore, dans une même tumeur, certaines cellules peuvent tendre vers la dépendance à la glutamine, alors que d'autres en seraient indépendantes, capables soit de synthétiser leur propre glutamine soit d'utiliser d'autres voies alternatives (Kung et al., 2011). Des mutations des enzymes mises en jeu dans la glutaminolyse ont pu être mises en évidence (Katt et al., 2017). La consommation de glutamine par la tumeur, tout comme celle du glucose, peut être objectivée par PET-scan, en utilisant différents marqueurs. Cette technique peut être intéressante dans le suivi de tumeurs comme les tumeurs intracrâniennes, pour qui, du fait de la forte utilisation de glucose par le cerveau, le FDG-PET scan est souvent difficilement interprétable (Venneti et al., 2015).

La glutamine entre dans la cellule via un transporteur dédié (ASCT2, SN1, SN2) puis dans la mitochondrie, où elle est transformée en glutamate par la glutamine synthétase. Le glutamate est à son tour transformé par une aminotransférase en α -cétoglutarate, qui entre dans le cycle de Krebs. La carboxylation réductive peut permettre une transformation

directe d' α -cétoglutarate en citrate, et orienter la glutaminolyse vers la synthèse d'acides gras *de novo*. La glutaminolyse constitue une première étape vers la lipogenèse, la synthèse de nucléotides ou encore celle de pyruvate (FIGURE 5). Au travers de ce dernier, la glutamine peut participer à la néoglucogenèse et produire une quantité significative de glucose (Cramer and Schmitt, 2016) (Altman et al., 2016).

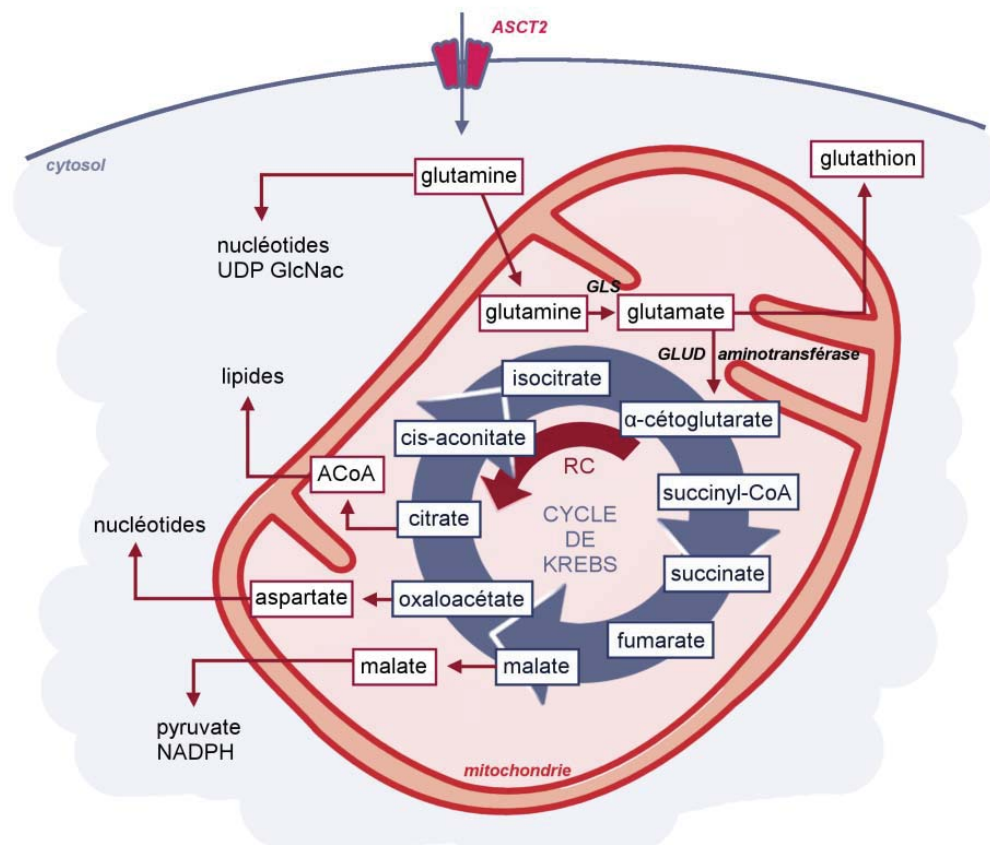


FIGURE 5 : La glutamine, un carrefour métabolique, d'après (Altman et al., 2016)

UDP GlcNac = uridine diphosphate N-acetylglucosamine ; GLS=glutaminase ; GLUD= glutamate déshydrogénase ; RC = Carboxylation réductive

L'ensemble des acides aminés peut être intégré au cycle de Krebs. D'autres acides aminés, comme la sérine, le glycolle, l'alanine et les acides aminés soufrés, peuvent également être dégradés en pyruvate et participer directement à la néoglucogenèse.

Cependant la glutamine est l'acide aminé le plus répandu dans l'organisme, parfois présentée comme forme de stockage de la matière azotée. Elle constitue plus de 20% des acides aminés circulants et plus de 40% des acides aminés présents dans le muscle. Considérée comme l'élément clef du métabolisme protéique et de la cachexie, la glutaminolyse est l'un des phénomènes métaboliques les plus étudiés en oncologie, après

l'effet Warburg (Altman et al., 2016). Des analogues de la glutamine, comme l'acivin, la 6-diazo-5-oxo-L-norleucine, et l'azasérine ont pu être étudiés, mais se sont avérés toxiques par manque de spécificité. D'autres stratégies comme l'inhibition de la GLS sont à l'étude (Hassanein et al., 2013) (Ye et al., 2016). L'intérêt éventuel d'une restriction alimentaire en glutamine sera abordé dans la seconde partie de ce travail.

L'ESSENTIEL

La glutamine est l'un des principaux acides aminés de l'organisme. Il s'agit d'un métabolite intermédiaire essentiel au bon fonctionnement tumoral, capable de participer à la synthèse de nucléotides, la lipogenèse ou encore la néoglucogenèse.

6. Modifications du métabolisme lipidique

Le principal rôle attribué aux lipides est d'assurer un stockage de l'énergie sous forme condensée. Cependant, leurs voies d'utilisation ne se limitent pas aux voies de dégradation. Elles sont en réalité multiples : éléments structurels des biomembranes, régulateurs enzymatiques, ligands de récepteurs nucléaires, précurseurs d'hormones, médiateurs de signalisation...

Les acides gras libres et les acides gras contenus par les lipoprotéines sanguines suffisent à répondre aux besoins de la plupart des cellules de mammifères. Cependant le microenvironnement tumoral ne peut apporter tous les acides gras indispensables au bon fonctionnement de la cellule cancéreuse, et une synthèse d'acides gras *de novo* est nécessaire à cette dernière. La lipogenèse utilise l'acétyl-CoA libéré par la dégradation du glucose, pour créer des nouveaux acides gras mais également de nouvelles molécules de cholestérol. Dans un organisme sain, seuls le foie, le tissu adipeux et le tissu mammaire en période de lactation réalisent la synthèse d'acides gras *de novo*. Selon certaines publications, les capacités de synthèse d'acides gras *de novo* dans les cellules cancéreuses approcheraient celles du foie. Les enzymes impliquées dans la lipogenèse comme la fatty acid synthase (FASN) y sont surexprimées, indépendamment de la concentration circulante en lipides. Les mécanismes responsables de cette induction enzymatique sont similaires à ceux impliqués dans la régulation de la glycolyse. Dans les cellules animales, l'homéostasie des lipides est assurée par un ensemble de protéines régulatrices essentiellement constitué des Sterol Regulatory Element-Binding Proteins (SREBPs). Ces facteurs de transcription sont soumis à la régulation de différents oncogènes, et une perturbation de leur fonctionnement a pu être identifiée dans de nombreuses tumeurs, tout particulièrement dans les tumeurs hormono dépendantes comme la plupart des cancers prostatiques, des cancers du sein ou des cancers ovariens. Leur inhibition permettrait de limiter la croissance tumorale (Cramer and Schmitt, 2016).

Si la plupart des acides gras ainsi que le cholestérol peuvent être synthétisés *de novo*, la lipogénèse ne permet pas de fournir des acides gras essentiels polyinsaturés (AGEPI), qui ne peuvent être synthétisés qu'à partir d'acides gras essentiels. Par exemple, l'acide docosahexaénoïque (DHA, C22:6:n-3) ne peut être synthétisé qu'à partir de précurseurs apportés par l'alimentation (acide α -linoléique C18:3n-3), principalement dans le foie, le muscle ou le tissu adipeux. Le DHA peut également être obtenu, à défaut, via les oméga-6, à partir de l'acide arachidonique. Les enzymes impliquées dans la synthèse des AGEPI à longue chaîne sont localisées au niveau du réticulum endoplasmique où la chaîne carbonée est progressivement allongée et désaturée, et du peroxyosome, où est réalisée une β -oxydation partielle, raccourcissant la chaîne carbonée à 22 atomes de carbone (Guesnet et al., 2005). Si la cellule tumorale est capable de synthétiser de nombreux lipides, elle reste totalement dépendante de l'apport exogène des AGEPI.

L'intérêt pour la cellule cancéreuse de telles synthèses lipidiques reste encore incertain, mais celles-ci semblent participer à de nombreux procédés, comme la formation de métastases ou l'angiogénèse. Par exemple, l'activation de la lipogénèse conduit à augmenter la proportion d'acides gras saturés et mono insaturés au sein des membranes lipidiques. Ces lipides, moins sensibles à la peroxydation lipidique, joueraient un rôle protecteur face au stress oxydatif subit par la cellule cancéreuse. L'inhibition de la lipogénèse est néfaste au développement *in vitro* de nombreux tissus tumoraux, et son blocage constitue un axe thérapeutique d'actualité. L'une des problématiques principales reste l'identification d'un inhibiteur ciblé, sans impact sur le fonctionnement du reste de l'organisme (Baenke et al., 2013).

A l'échelle de l'organisme, l'ensemble du métabolisme lipidique est perturbé. Il semblerait que dans de nombreux cancers, les cellules tumorales accumulent le cholestérol sous forme de gouttelettes lipidiques, tout en libérant une quantité diminuée de cholestérol. Dans le plasma, le taux de HDL, lipoprotéines chargées du retour du cholestérol vers le foie, est diminué en conséquence. A l'échelle de l'organisme, la lipogénèse est inhibée au profit de la lipolyse, afin de subvenir aux besoins élevés en acides gras et cholestérol des cellules tumorales (Cramer and Schmitt, 2016). Une surexpression des récepteurs aux LDL, chargées du transport de triglycérides et cholestérol vers les cellules, a pu être mise en évidence dans certains cancers. Sur la base de cette surexpression, certains chercheurs s'intéressent à l'utilisation de lipoprotéines comme vecteurs de molécules de chimiothérapie. Une étude menée par G. Ogilvie sur une trentaine de chiens atteints de lymphome a pu mettre en évidence un profil lipoprotéique très modifié, avec des concentrations plasmatiques de VLDL, LDL et HDL profondément modifiées. Chez ces chiens, ces altérations du profil lipidique persistaient même après traitement et entrée en phase de rémission (Ogilvie et al., 1994). Chez l'Homme, ces modifications du profil lipidique ont pu être associées à une immunodéficience ainsi qu'à une durée de survie plus faible. L'inhibition des différentes voies d'utilisation des acides gras engendre l'accumulation de lipides dans la cellule tumorale. Cette accumulation favorise la peroxydation des lipides sous l'action des ROS et la

formation de dérivés comme les prostaglandines et les thromboxanes. Ce phénomène, parfois appelé « lipotoxicité », peut être à l'origine de la mort de la cellule tumorale (Baenke et al., 2013).

La β -oxydation est la principale voie de dégradation des acides gras dans la cellule tumorale. Ces derniers peuvent être apportés par les lipoprotéines ou provenir des gouttelettes lipidiques formées dans le cytosol des cellules tumorales (Baenke et al., 2013). La β -oxydation permet de libérer l'énergie contenue dans les lipides, qui constituent la forme de stockage énergétique la plus efficace (1g d'acides gras équivaut environ à 9 kilocalories, contre 4 kilocalories pour les sucres et protéines). Pour la plupart des acides gras, la β -oxydation est initiée dans la mitochondrie, les acides gras dicarboxyliques à longue chaîne et les acides gras monocarboxyliques à très longue chaîne faisant exception (Poirier et al., 2006). Pour ces acides gras, dont la chaîne carbonée est souvent supérieure ou égale à 22 atomes de carbone, la β -oxydation débute au sein du peroxysome, et permet l'obtention d'un acide gras à chaîne moyenne, ainsi que d'acétyl-CoA en quantité variable. De même, les acides gras polyinsaturés sont difficilement oxydés dans la mitochondrie, et sont par conséquent catabolisés par une désaturase spécifique dans le peroxysome avant leur entrée dans la mitochondrie. Dans la mitochondrie, les acides gras sont progressivement dégradés en acétyl-CoA au cours d'un cycle de réactions appelé hélice de Lynen, libérant à chaque cycle du pouvoir réducteur sous la forme de NADH, H^+ et FADH_2 (FIGURE 6). NADH, H^+ et FADH_2 peuvent être utilisés pour la synthèse d'ATP dans la chaîne de transporteurs d'électrons de la membrane mitochondriale interne. Chaque tour de cycle raccourcit la chaîne d'acides gras de deux carbones, et libère une molécule d'acétyl-CoA, qui est par la suite redirigée vers le cycle de Krebs (Carracedo et al., 2013).

L'ESSENTIEL

Dans la cellule tumorale, la lipogénèse comme la lipolyse sont fortement stimulées. La lipogénèse assure le stockage d'énergie et la fourniture en lipides structurels, indispensables à la multiplication et au développement cellulaire, mais également en lipides médiateurs de communication, précurseurs hormonaux... La lipolyse quant à elle assure la fourniture d'énergie et de pouvoir réducteur, essentiel au maintien de l'homéostasie redox de la cellule tumorale.

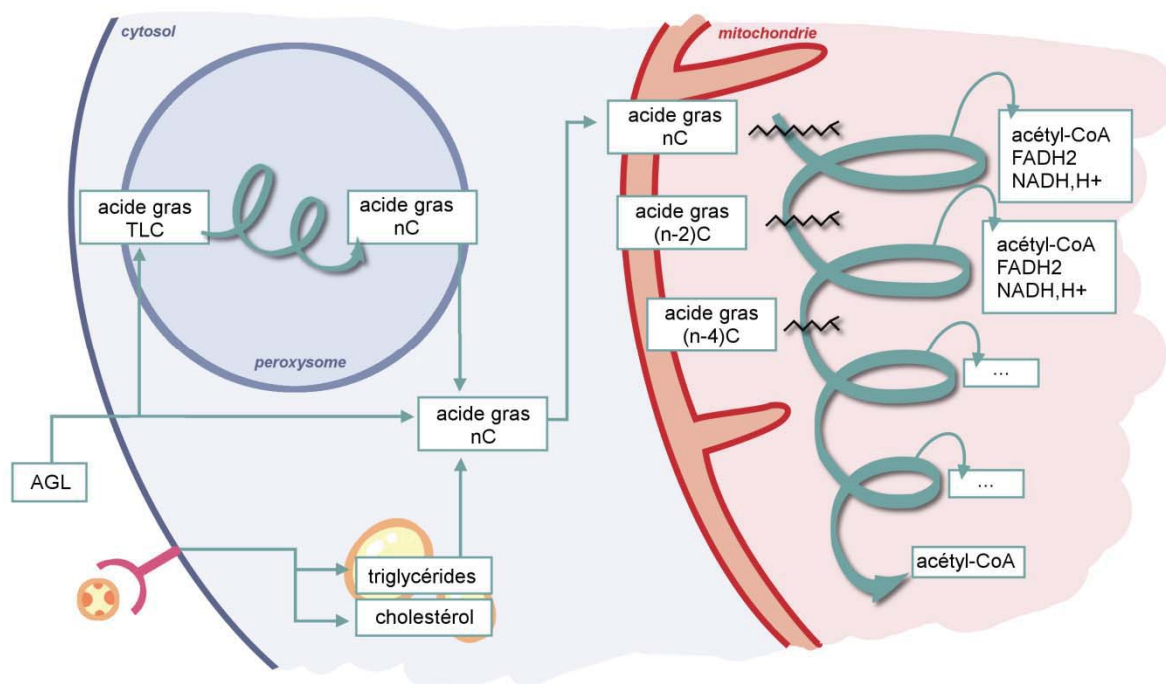


FIGURE 6 : La bêta-oxydation, principale voie de dégradation des acides gras, d'après (Carracedo et al., 2013)

AGL : acides gras libres TLC : très longue chaîne

7. Le métabolisme accéléré : une épée à double tranchant pour la cellule tumorale

Si son métabolisme accéléré permet à la cellule tumorale de subvenir rapidement à ses besoins, il conduit le plus souvent à une déplétion en nutriments et en oxygène de son microenvironnement. Ce phénomène est particulièrement marqué dans les tumeurs solides à fort métabolisme dont le centre, peu irrigué, peut devenir nécrotique. Si l'on pensait initialement cette hypoxie tissulaire néfaste pour la tumeur, il semblerait au contraire qu'elle participe à la sélection de cellules tumorales mieux adaptées à l'absence d'oxygène et plus malignes. De même, l'hypoxie est le principal facteur déclenchant de l'angiogénèse, responsable de la synthèse au sein des cellules tumorales de HIF (Hypoxia-Inductible-Factor). HIF agit comme promoteur de gènes inducteurs d'angiogénèse (VEGF, PDGF...), et entraîne la sécrétion de facteurs pro-angiogéniques par la tumeur. La déplétion concomitante en glucose contribue, comme nous l'avons vu précédemment, au développement d'autres stratégies adaptatives, au profit d'autres voies métaboliques que la glycolyse, comme la glutaminolyse.

A contrario, l'apport d'oxygène en excès via la thérapie hyperbare montre de bons résultats en tant que traitement complémentaire des tumeurs solides. La thérapie hyperbare diminue l'angiogénèse, le taux de métastases, agit en synergie avec les traitements de chimiothérapie, sensibilise les tumeurs aux radiations. Une revue bibliographique publiée en

2012 rapporte qu'aucune étude n'a pu montrer que la thérapie hyperbare favorisait le développement tumoral (Moen and Stuhr, 2012). Ces résultats soulèvent de nombreuses questions, dans la mesure où de nombreux inhibiteurs de l'angiogénèse ont pu faire leurs preuves dans le traitement de différents cancers.

De nombreux dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) sont générés en réponse au métabolisme accéléré, à l'hypoxie, ou encore aux lésions de l'ADN. A de faibles concentrations, les ROS agissent comme des molécules de signalisation, stimulant la prolifération et la survie cellulaire. A des concentrations intermédiaires, les ROS stimulent l'expression des facteurs transcriptionnels impliqués dans des mécanismes de défense contre le stress, comme le HIF-1 α et le NRF2. A des concentrations trop élevées, les ROS peuvent saturer ces mécanismes, et causer des dommages à l'ADN ainsi qu'aux autres macromolécules (Tannock, 2013). De nombreux mécanismes antioxydants permettent à la cellule tumorale de limiter les dégâts oxydatifs des ROS.

C) Inflammation et cancer

Le lien entre inflammation et cancer est complexe. D'après les données récentes, l'inflammation serait un agent primordial de la progression tumorale. Dans le cadre de certains cancers, l'inflammation chronique est reconnue comme contexte favorisant, induisant la formation de molécules de signalisation agissant comme facteurs de croissance et responsables de la carcinogénèse. Cependant dans la plupart des cancers, l'inflammation est reconnue comme secondaire à la carcinogénèse, en tant que réponse du système immunitaire face à l'agression que constituent ces cancers, mais également en tant qu'élément tumoral même.

Les avancées dans la recherche en oncologie montrent que la tumeur doit être approchée comme un organe complexe, regroupant de nombreuses populations cellulaires, cancéreuses ou non, chacune possédant un rôle dans le développement de la tumeur. Le microenvironnement tumoral a beaucoup été étudié sur des carcinomes, où la distinction entre cellules épithéliales tumorales et stroma est évidente. On y retrouve de nombreux types de cellules : des cellules souches cancéreuses, des cellules endothéliales, des péricytes, des cellules inflammatoires ou encore des fibroblastes associés au cancer (Hanahan and Weinberg, 2011).

Les principales cellules impliquées dans la lutte antitumorale sont les cellules Natural Killer (NK) et les lymphocytes T cytotoxiques (CTLs), capable de détecter les cellules tumorales et de provoquer leur mort par les voies perforine/granzyme ou par apoptose (Martinez-Lostao et al., 2015). Chez l'homme, des études portant sur des tumeurs solides comme les cancers ovariens ont pu mettre en évidence que les cancers associés à une forte infiltration par des CTLs et des cellules NK sont de meilleur pronostic (Nelson, 2008) (Pagès et al., 2010). Chez le chien, l'exemple le plus frappant illustrant la lutte anti-tumorale du

système immunitaire est l'histiocytome cutané canin. Cette tumeur bénigne présente initialement une forte croissance, puis régresse spontanément dans la plupart des cas. Le stade de régression est associé à la présence de CTL, de lymphocytes T helper et de lymphocytes B, ainsi qu'à la sécrétion d'IL-2, de TNF- α , d'IFN γ mais également d'oxyde nitrique synthase NOS et de métalloprotéines capables de lyser la matrice extracellulaire et de favoriser son invasion par le contingent inflammatoire (Puff et al., 2013). Malheureusement ce phénomène de régression reste rare, différentes stratégies étant mises en œuvre par les cellules tumorales afin d'échapper à la destruction par le système immunitaire : sous expression du CMHI, expression d'antigènes masqués, production de cytokines immunosuppressives, résistance à l'apoptose... (Hanahan and Weinberg, 2011)

Cependant si une partie de l'infiltrat inflammatoire participe à la lutte anti-tumorale, l'infiltration par certains types de leucocytes favorise au contraire le développement tumoral. C'est le cas de l'infiltration par des lymphocytes régulateurs Trég ou des cellules myéloïdes suppressives. En réponse aux dommages tissulaires causés par la tumeur, ces cellules sont à l'origine de la sécrétion dans le microenvironnement tumoral de différents facteurs favorisant la croissance, l'angiogénèse et le remodelage tissulaire : EGF, VEGF, FGF2, chimiokines, cytokines... L'ensemble de ces facteurs contribue au développement tumoral et à la formation de métastases. La composition des populations lymphocytaires peuplant une tumeur est sous le contrôle des cellules tumorales. Par exemple, la sécrétion de TGF β par les cellules tumorales limite l'infiltration de la tumeur par les CTLs et NK et favorise l'installation d'un milieu inflammatoire favorable au développement tumoral.

Un grand nombre de tumeurs présente une forte réponse inflammatoire, en réponse à l'hypoxie, à l'acidité locale et aux souffrances tissulaires. L'ensemble de ces éléments contribue notamment à la formation d'écossanoïdes en quantité abondante. COX-2, la principale enzyme responsable de la production d'écossanoïdes, est surexprimée de manière physiologique dans les tissus soumis à traumatisme, et une surexpression de COX-2 a pu être identifiée à l'aide de marquages histologiques dans de nombreux types de tumeurs chez l'Homme (Pang et al., 2014). Chez le chien, une surexpression de COX-2 a été mise en évidence dans un certain nombre de tumeurs épithéliales comme des carcinomes vésicaux, rénaux, mammaire, intestinaux, cutanés ou nasaux, ou encore dans certains sarcomes comme l'ostéosarcome (Withrow et al., 2013). Une surexpression de COX-2 a fréquemment été associée chez l'Homme à un plus mauvais pronostic, le milieu pro inflammatoire en résultant favoriserait la tumorigénèse, l'angiogénèse, la résistance à l'apoptose, la prolifération cellulaire et la métastase (Pang et al., 2014). L'intérêt des AINS anti COX-2 en tant qu'agents adjuvants de chimiothérapie est encore incertain, les études cliniques restant rares. Dans une étude récente intitulée la « STAMPEDE Study » (*Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate cancer : Evaluation of Drug Efficacy*), menée sur 1000 hommes atteints de cancers prostatiques avancés, aucune différence significative de moyenne de survie n'a été observée entre les hommes recevant du celecoxib et ceux n'en recevant pas (MRC Clinical Trials Unit at UCL, 2016). Des résultats similaires ont pu être

obtenus dans un essai clinique de phase III intitulé « The REACT trial », mené parmi des patientes atteintes de cancer du sein et actuellement toujours en cours. Pour l'instant, aucune différence de survie n'est notée entre les patientes ayant reçu du celecoxib et celles ayant reçu un placebo ("ICCG REACT," 2018). D'autres études cliniques sont nécessaires afin de mieux comprendre l'activité in vivo des inhibiteurs de COX-2 et de mieux appréhender leurs effets indésirables.

A l'échelle de l'organisme, les conséquences de ce foyer inflammatoire sont nombreuses. Le rôle de nombreuses cytokines pro-inflammatoires dans le développement de l'anorexie et de la cachexie cancéreuse a été démontré, comme le tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), l'interleukine-1 (IL-1), l'interleukine-6 (IL-6) ou encore l'interféron-gamma (IFN- γ) (Ezeoke and Morley, 2015). Leurs cibles sont multiples : centre de la faim, estomac, muscle, foie, tissu adipeux... A l'impact de ces cytokines s'ajoutent les effets directs de la tumeur (gêne physique, douleur...), la sécrétion de diverses molécules comme la PTHrp ou encore les effets secondaires des traitements mis en place. La prise en charge de l'inflammation générée par la tumeur pourrait ainsi avoir un double impact : limiter le développement tumoral en inhibant l'action paracrine du contingent inflammatoire pro-tumoral, et également limiter l'évolution de syndromes paranéoplasiques comme l'anorexie et la cachexie cancéreuse.

L'ESSENTIEL

Le contingent inflammatoire peuplant la tumeur peut être scindé en deux groupes : un contingent à action anti-tumorale, mais également un contingent à action pro-tumorale. Les cytokines sécrétées par ce dernier stimulent la croissance tumorale et promeuvent l'anorexie et la cachexie cancéreuse. Les autres cellules constituant la tumeur peuvent également entretenir cette inflammation, notamment via la sécrétion de prostaglandines. La gestion de l'inflammation tumorale permettrait de limiter le développement tumoral et les syndromes paranéoplasiques en relation avec celle-ci.

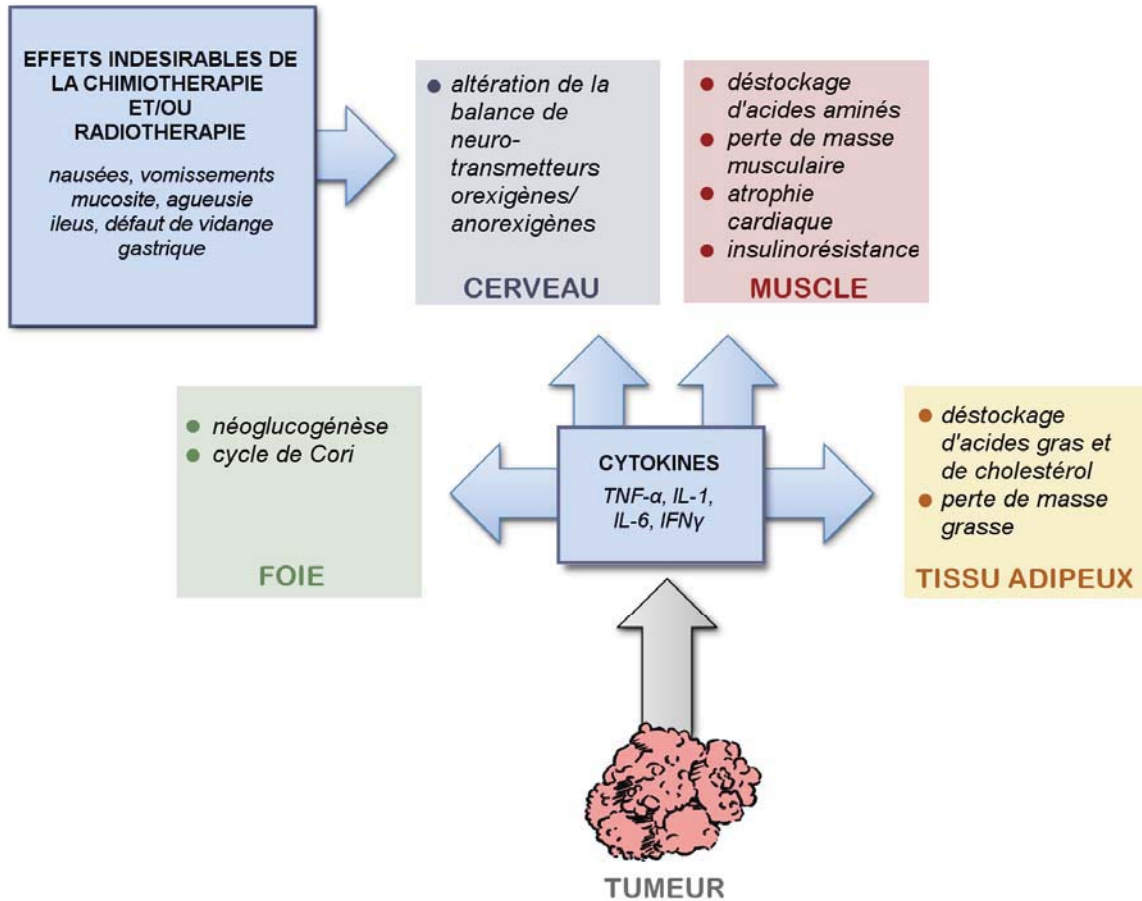


FIGURE 7 : Les cytokines, principaux médiateurs de l'anorexie et de la cachexie, d'après (Ezeoke and Morley, 2015)

D) La cachexie cancéreuse : des altérations biochimiques aux altérations cliniques

La progression du cancer peut être divisée en 4 phases cliniques :

1. La phase « silencieuse » correspond à une phase où le cancer évolue à bas bruit. Des modifications biochimiques peuvent être mises en évidence, comme une hyperlactatémie, une hyperinsulinémie, ou une altération du profil des acides aminés.
2. Une phase clinique, associant amaigrissement, anorexie et léthargie.
3. Une phase clinique accentuée, correspondant à une phase de cachexie : les stocks de protéines et de lipides de l'animal sont déprimés, une hypoalbuminémie se met en place. Les signes cliniques sont plus marqués (troubles digestifs, faiblesse, perte de poids)
4. La quatrième phase correspond à la phase de rémission, observée chez la plupart des patients traités. Les altérations métaboliques persistent.

Le syndrome de cachexie, du grec «κακός» (kakos) mauvais et «ἕξις» (hexis) état ou condition, traduit un état d'affaiblissement, au cours duquel survient un bouleversement du métabolisme (Tisdale, 1993). Ce syndrome est caractérisé par un syndrome inflammatoire systémique, un bilan azoté négatif, une perte de masse musculaire associée ou non à une perte de masse grasse. La perte de masse sèche le distingue d'une simple malnutrition. S'il est souvent associé au cancer chez l'Homme, le syndrome de cachexie a pu être observé dans d'autres affections : SIDA, insuffisance cardiaque chronique, tuberculose, ... Dans de nombreux cas, la cachexie est à l'origine de la mort. (Tomoyoshi & al, 2015) Chez le chien et le chat, la cachexie est également fréquente en cas d'insuffisance cardiaque congestive et d'insuffisance rénale chronique.

Il n'existe aucun marqueur biologique spécifique de ce syndrome, ni aucun consensus sur sa définition, si bien que sa prévalence est très difficile à établir. Une étude publiée en 2009, menée chez 8541 hommes et femmes souffrant de différents cancers a estimé la proportion de patients souffrant de cachexie, en se basant sur 4 définitions cliniques différentes (TABLEAU I). Selon la définition de la cachexie prise en compte, le % de patients atteints est multiplié par un facteur 6. En prenant comme référence les altérations métaboliques ce taux serait sans doute bien plus élevé (Fox et al., 2009).

TABLEAU I : Estimation de l'incidence de la cachexie parmi des patients atteints de tumeurs selon les critères choisis (Fox et al., 2009)

**CIM-9= Classification Internationale des Maladies, version 9*

	% DE PATIENTS ATTEINTS
Critères de la CIM-9* pour la cachexie	2,4%
Critères de la CMI-9* pour la cachexie ; anorexie ; perte anormale de poids ; difficultés d'alimentation	5,5%
Prescription d'hormones de croissance ; prescription d'orexigènes	6,4%
Perte de poids >5%	14,7%

L'utilisation du poids net du patient, homme ou animal, n'est pas un moyen fiable d'évaluer la cachexie. L'utilisation d'échelles de notes pour grader la perte de masse musculaire peut être envisagée, mais là encore, cette évaluation restera approximative. En effet, des changements histologiques, particulièrement étudiés dans le cadre des affections cardio-vasculaires, font également partie du syndrome de cachexie, le muscle se chargeant progressivement en collagène et voyant sa composition en fibres se modifier au profit des fibres de type II (glycolytiques), plus sensibles à l'atrophie. Certains auteurs proposent d'ajouter aux critères cliniques (fatigue, anorexie, perte de masse musculaire et grasseuse) des critères biologiques, comme une protéine C-réactive (CRP) augmentée, une anémie, ou une hypoalbuminémie (Freeman, 2012), qui ont également pu être associés avec une médiane de survie plus faible, chez l'Homme comme chez le chien (Romano et al., 2016).

De manière générale, on estime qu'avec l'évolution de la tumeur, un Homme sur deux sera concerné par la cachexie. La cachexie augmente la durée d'hospitalisation et diminue la moyenne de survie (Tomoyoshi & al, 2015). Elle impacte la force, la fonction immune et les capacités de cicatrisation du patient. Chez l'Homme, la cachexie est fréquente, le plus souvent associée aux carcinomes, cancers du pancréas, cancers du colon, cancers du sein ou encore cancers prostatiques.

Dans une étude menée sur 100 chiens atteints de cancer, seuls 4% présentaient un score corporel inférieur à 3/9) au moment du diagnostic, et 55% présentaient un score corporel supérieur à 6/9 (Michel et al., 2004). 35% présentaient une fonte musculaire modérée à sévère. Cependant, parmi les chiens pour qui l'historique de poids était accessible, 31% avaient perdu jusqu'à 5% de leur poids, 14% entre 5 et 10% et 23% présentaient une perte de poids d'environ 10%. Dans cette étude, l'utilisation de prednisolone n'a pas été associée à une modification du score corporel ou de la masse musculaire. Une seconde étude menée en Californie rapporte de la même façon que seuls 5% des 1777 chiens atteints de cancer présentaient un score corporel inférieur à 4/9. Leur score corporel était cependant significativement plus bas que celui des chiens sains. Une étude rétrospective plus récente, menée chez 270 chiens atteints de lymphomes et 54 chiens atteints d'ostéosarcome, rapporte une perte de poids chez près de un chien sur deux. Cependant, près de 40% des chiens auraient au contraire pris du poids, sans différence significative entre les deux groupes de chiens. Dans cette étude, l'obésité n'était pas associée à une diminution de la médiane de survie. En revanche, la perte importante de poids a été associée à une médiane de survie plus faible chez les chiens atteints de lymphome (Romano et al., 2016). Sur la base de ces quelques études, le syndrome de cachexie semble moins marqué chez le chien que chez l'Homme. En revanche, le chat atteint de cancer présente plus fréquemment un syndrome de cachexie (Withrow et al., 2013). Une étude menée sur 57 chats, dont 32 atteints de lymphomes, 91% des chats présentaient une perte de masse musculaire. Un faible score corporel, établi selon une échelle prenant en compte la masse musculaire, a pu être associé à un pronostic plus sombre (Baez et al., 2007).

Si l'incapacité physique de s'alimenter, la perte d'appétit et la douleur doivent de toute évidence être prises en charge via un traitement et des soins spécifiques, elles ne peuvent nullement expliquer le phénomène de cachexie. De nombreuses études soutiennent qu'une nutrition entérale satisfaisant les besoins énergétiques du patient, si elle est bénéfique et doit être envisagée précocement, ne permet pas de lutter contre la cachexie. Chez l'Homme, les patients supplémentés nutritionnellement reprennent parfois de la masse grasse mais très difficilement de la masse maigre, aussi la prévention de la cachexie apparaît essentielle (Nixon and Lawson, 1983).

En réalité, de nombreux autres mécanismes sont impliqués dans le développement de la cachexie, principalement des altérations du métabolisme protéique, lipidique, glucidique et hormonal. Parmi les perturbations évoquées précédemment, deux d'entre elles expliquent dans sa plus grande partie le phénomène de cachexie : la perturbation du métabolisme de la glutamine et celle du métabolisme des glucides. D'une part, la consommation intense de glutamine par la tumeur contribue à une déplétion du taux circulant de glutamine, et à l'activation du catabolisme protéique. Une carence en glutamine serait également responsable d'une résistance à l'insuline, d'une hyperlipidémie, d'une perte de tissu adipeux et de tissu musculaire, et d'une augmentation de la production hépatique de protéines positives de la phase aiguë. Fournir suffisamment de glutamine permettrait de limiter le déstockage de glutamine depuis le foie et les muscles (Kuhn et al., 2010). D'autre part, l'utilisation intensive de la glycolyse associée au cycle de Cori engendre un déstockage et une déplétion majeure de l'organisme en glucides. L'absorption du glucose et la synthèse de glycogène par la cellule musculaire sont limitées par l'insulinorésistance, qui contribue à la fonte musculaire (Klement and Kämmerer, 2011).

L'amaigrissement, la fonte musculaire, l'affaiblissement et la perte d'appétit de l'animal atteint de cancer forment parfois pour le propriétaire la seule face visible de la progression du cancer, et contribuent fréquemment à la décision d'euthanasie. Prévenir le développement de la cachexie est l'un des axes principaux de la nutrition des animaux atteints de cancer, puisqu'il s'agit d'anticiper l'affaiblissement de l'animal et de le maintenir le plus longtemps possible dans une phase non clinique.

L'ESSENTIEL

La cachexie est l'un des syndromes paranéoplasiques les plus fréquemment observés chez l'Homme et le chat, chez le chien également quoique plus discrètement. Traduite initialement par de simples modifications biochimiques, la cachexie s'exprime ensuite au travers d'une perte de masse musculaire et de masse grasse, d'une faiblesse généralisée, fréquemment associées à une anémie et une hypoalbuminémie. Souvent identifiée chez l'Homme comme facteur pronostic négatif, sa contribution à la décision d'euthanasie en médecine vétérinaire est évidente.

CONCLUSION PARTIELLE

Le métabolisme d'une cellule tumorale est profondément modifié. Toutes les voies métaboliques cellulaires sont orientées vers la synthèse d'énergie et de composés nécessaires à la multiplication de la cellule tumorale : nucléotides, protéines, lipides structuraux ou de communication ... Ces modifications du métabolisme constituent une première phase, silencieuse, de la cachexie. Au cours du temps, la tumeur provoque une déplétion considérable des stocks de l'organisme, et provoque l'apparition clinique de la cachexie. L'accélération du métabolisme n'est pas sans conséquence pour la cellule tumorale, puisqu'elle conduit à la production de dérivés réactifs de l'oxygène, de lactates ou encore de cytokines pro inflammatoires qui, en association avec les modifications du métabolisme, participent à l'affaiblissement du patient. Une alimentation spécifique, visant à freiner le métabolisme tumoral, constitue le premier levier permettant de ralentir l'apparition et le développement d'un syndrome de cachexie.

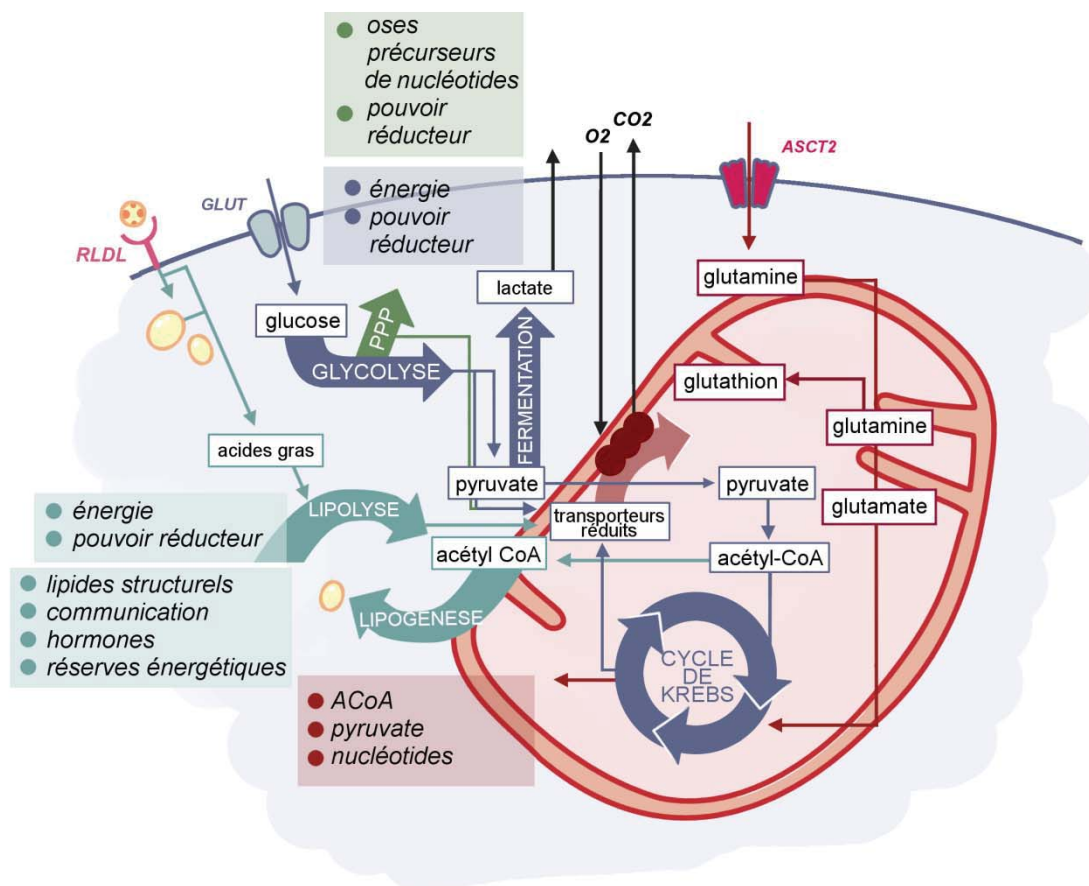


FIGURE 8 : L'accélération du métabolisme tumoral : vers l'obtention des précurseurs nécessaires à une multiplication intense

DEUXIEME PARTIE

-

*METTRE AU POINT UNE RATION
ADAPTEE AU PATIENT ATTEINT
DE CANCER*

-

Dans la cellule tumorale, toutes les voies métaboliques sont orientées vers la synthèse d'énergie et de composés nécessaires à sa multiplication. Par conséquent, la plus grande difficulté de la prise en charge d'un animal atteint de cancer est de ne pas favoriser le développement de la tumeur, tout en apportant un soutien au reste de l'organisme. Ce soutien nutritionnel est indispensable afin de prévenir le développement de la cachexie et de soutenir le système immunitaire de l'animal. D'autre part, il est également important de prendre en charge l'animal, sa maladie et son traitement dans leur globalité : l'alimentation ne doit pas interférer avec le traitement mis en place, et elle devrait idéalement prévenir les conséquences du traitement conventionnel mis en place.

Tout chien ou chat atteint de cancer devrait bénéficier d'une évaluation nutritionnelle, qu'il présente ou non une perte de poids. Un recueil complet des commémoratifs et une évaluation nutritionnelle approfondie sont des pré requis essentiels à l'élaboration de recommandations nutritionnelles.

I- Evaluation du statut nutritionnel du patient atteint de cancer

A) Evaluer le degré de cachexie du patient atteint de cancer

Le vétérinaire peut être confronté à trois types de patients atteint de cancer : le patient sans complication nutritionnelle, le patient atteint de cachexie, le patient anorexique. Anorexie comme cachexie peuvent engendrer une perte de poids, et évaluer l'implication de chaque phénomène dans la perte de poids n'est pas chose facile. Comme nous l'avons vu précédemment, l'utilisation du poids net seule n'est pas un moyen fiable d'évaluer la cachexie, qui se traduit essentiellement par des modifications métaboliques et une perte de masse maigre.

Différents outils ont pu être mis au point afin d'évaluer la masse maigre. L'absorptiométrie biphotonique à rayons X (*Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA)*), initialement développée pour l'évaluation et le suivi de l'ostéoporose, est considérée à l'heure actuelle comme la technique de référence pour l'évaluation de la masse maigre (Bjørnvad et al., 2017). D'autres méthodes, comme la densitométrie hydrostatique, le suivi d'isotopes lourds, l'imagerie par résonance magnétique, le scanner, l'emploi d'un modèle cinétique de la créatinine, le comptage du potassium dans une chambre blindée ou la méthode des plis cutanés ont pu être utilisés chez l'Homme (Yip et al., 2015). L'impédancemétrie est la technique la plus couramment répandue, utilisée sur les balances destinées au grand public. Cette méthode présente cependant de nombreux biais, à commencer par l'état d'hydratation du patient. Les balances utilisant l'impédancemétrie fonctionnent en mode bipolaire, ce qui contribuerait à leur manque de précision. Différentes équations basées sur l'anthropométrie permettent également d'évaluer la masse maigre

chez l'Homme, mais leur utilisation est exclusivement réservée au patient sain (Yu et al., 2013).

Chez l'Homme, un score de cachexie a été récemment mis au point (CASCO, *CACHexia SCORe*, TABLEAU II), qui prend en compte le poids net du patient et sa teneur en masse maigre, mais également des paramètres reflétant l'immunocompétence, la force du patient ou encore sa qualité de vie (Argilés et al., 2011). Afin d'évaluer plus précocement le degré de cachexie, les créateurs de ce score proposent d'ajouter aux critères cliniques (fatigue, anorexie, perte de masse musculaire et grasseuse) des critères biologiques, comme une protéine C-réactive (CRP) augmentée, une anémie, ou une hypoalbuminémie (Freeman, 2012). Certains de ces marqueurs ont également pu être associés avec une médiane de survie plus faible, chez l'Homme comme chez le chien (Romano et al., 2016). La mise au point d'une grille de notation adaptée aux espèces canine et féline ainsi qu'aux moyens diagnostiques disponibles en médecine vétérinaire pourrait constituer un outil de suivi intéressant.

Chez le chien et le chat, l'évaluation précise de la masse maigre n'est pas accessible au praticien. En médecine vétérinaire, la DXA n'est que très peu accessible et reste réservée à la recherche (Bjørnvad et al., 2017). L'utilisation d'isotopes lourds comme l'oxyde de deutérium D₂O est fréquente en recherche. Il s'agit d'une méthode de détermination de la quantité d'eau corporelle par calcul de la dilution d'une injection sous-cutanée de D₂O réalisée 4 à 5 heures auparavant. Ses principaux inconvénients sont le manque d'accessibilité de la spectrométrie de masse, technique de mesure utilisée, et la durée de l'examen. Chez le chien, l'intérêt des appareils d'impédancemétrie tétrapolaires mono ou multifréquence est actuellement étudié, mais la diversité de morphotypes et de pelages d'une race de chien à l'autre rend l'utilisation d'équations prédictives complexe (Yaguiyan-Colliard et al., 2015). D'autres études sont nécessaires avant l'utilisation courante de l'impédancemétrie en consultation vétérinaire.

Sur le modèle des échelles de notes gradant la masse grasseuse, l'utilisation d'échelles de notes pour grader la perte de masse musculaire peut être envisagée, quoique approximatives. Les auteurs recommandent généralement la palpation des muscles squelettiques du crâne, de la scapula, paravertébraux et du bassin. Certains reliefs osseux peuvent apparaître très saillants lors de cachexie : la tubérosité glénoïdale, l'épine de la scapula, la tubérosité ischiale, de grand trochanter fémoral ou la crête sagittale du crâne. Un score de 3 à 0 selon la gravité de l'amyotrophie a été fréquemment utilisé (Michel et al., 2004) (Baez et al., 2007).

Cette échelle, outre son manque de précision, ne prend pas en compte les modifications histologiques du muscle. Ces altérations histologiques du muscle, particulièrement étudiées dans le cadre des affections cardio-vasculaires, font également partie du syndrome de cachexie. Le muscle se charge progressivement en collagène et voit sa composition en fibres se modifier au profit des fibres de type II (glycolytiques), plus sensibles à l'atrophie (Freeman, 2012).

**TABLEAU II : Le score de cachexie CASCO, un outil de suivi en oncologie humaine
(Argilés et al., 2011)**

PNCC Poids net et composition corporelle ; IPMI inflammation / perturbations métaboliques / immunosuppression ; FP forme physique ; ANO anorexie : QDV qualité de vie

	%	MESURE	POINTS	PARAMETRE	VALEUR	
PNCC	40	Perte de poids	32		<5%	
					≥5%, léger	
≥10%, modéré						
≥15%, sévère						
≥20%, terminal						
		Perte de masse maigre	8		0%	
					>10%	
IPMI	20	Inflammation	8	CRP plasmatique	5 mg/l ≤CRP ≤10 mg/l	
					10 mg/l <CRP ≤20 mg/l	
					CRP >20 mg/l	
				IL-6 plasmatique	4 pg/ml ≤IL6 ≤10 pg/ml	
					10 pg/ml <IL6 ≤30 pg/ml	
					IL6 >30 pg/ml	
		Perturbations métaboliques	8		Albumine plasmatique	<3.2 g/dL
					Pré-albumine plasmatique	<16 mg/dL
					Lactates plasmatiques	>2.2 mM
					Triglycérides plasmatiques	>200 mg/dL
					Anémie	Hb <12 g/dL
					Urée plasmatique	>50 mg/dL
					Stress oxydatif : ROS (test FORT)	>300 FORT U
Test de tolérance au glucose ou index de HOMA	Intolérance					
Immunosuppression	4		IL2	>500 pg/ml		
			Lymphocytes périphériques : test de prolifération ou test d'hypersensibilité cutanée	Positive		
FP	15		15		Activité totale	
					Test de serrage	
					Montée d'escaliers	
					Marche de 6 minutes	
					Performance physique, questionnaire ou monitoring	
ANO				Questionnaire d'évaluation nutritionnelle simplifié	Oui	
QDV	10		10	Questionnaire de qualité de vie	Légère atteinte	
					Atteinte modérée	
					Atteinte sévère	

B) Evaluer les besoins en énergie du patient atteint de cancer

Le calcul des besoins énergétiques passe par le calcul du BEE (Besoin Energétique à l'Entretien) et celui du BE (Besoin Energétique Journalier). Le BEE est calculé pour un animal en conditions physiologiques (non stérilisé, actif...), tandis que le BE prend en compte la race de l'animal, le mode de vie de l'animal, son statut physiologique et ses affections éventuelles.

Parmi les différentes formules proposées nous retiendrons :

$$\text{BEE chien} = 130 * PV^{0,75} \text{ (NRC, 2006)}$$

$$\text{BEE chat} = 100 * PV^{0,67} \text{ (NRC, 2006)}$$

En hospitalisation : **BER chien ou chat** = $70 * PV^{0,75}$ (équation de Kleiber)
avec PV le poids vif de l'animal

L'ajustement du BE doit prendre en compte différents facteurs :

- la race (k1)
- le niveau d'activité (k2)
- le statut physiologique (k3) : castration, croissance, gestation, lactation, vieillissement
- la clinique (k4) : maladie, trauma, cancer
- l'environnement et plus particulièrement la température (k5)

Si le métabolisme en situation physiologique de croissance, lactation ou activité physique intense a été correctement étudié, les dépenses énergétiques en situation pathologique sont bien moins connues. Une étude a mis en évidence la succession de 3 phases métaboliques chez des rats porteurs de carcinosarcome Walker 256 : préclinique (silencieuse), hypermétabolique puis hypométabolique (Zylicz et al., 1990).

Le statut hypermétabolique parfois observé en cas de cancer s'explique principalement par la stimulation excessive du cycle de Cori. La présence de métastases, tout particulièrement si celles-ci concernent le foie, qui est un organe déjà très consommateur d'énergie. Une étude prospective menée chez des patients atteints de cancer colorectal de stade avancé a pu mettre en évidence une corrélation positive entre masse du foie évaluée au scanner et perte de masse sèche. Le poids du foie était également corrélé au BEE des patients (Liefers et al., 2009). Chez l'Homme, les estimations des dépenses énergétiques liées à la présence d'une tumeur allaient de 100 à 1400kcal par jour (Purcell et al., 2016).

Si le statut hypermétabolique est le plus fréquent, le statut hypométabolique concernerait jusqu'à 33% des patients. Les mécanismes de ce statut hypométabolique sont encore inconnus, mais une adaptation à la malnutrition pourrait être l'une des explications (Purcell et al., 2016).

Quelques études se sont intéressées à la dépense énergétique au repos de chiens atteints d'ostéosarcome, de lymphome, ou encore de tumeurs non hématopoïétiques. L'un des biais principaux de ces études réside dans la méthode de mesure par calorimétrie, qui reste peu fiable chez l'animal du fait du stress engendré par l'application du masque facial et de la réalisation de mesures ponctuelles en journée (Fascetti and Delaney, 2012). Le BE des chiens atteints d'ostéosarcomes ou de tumeurs non hématopoïétiques n'était pas significativement différent de celui des chiens sains (Mazzaferro et al., 2001; Ogilvie et al., 1996). Le métabolisme des chiens atteints de lymphome et de carcinome nasal était même significativement diminué en comparaison avec le groupe témoin (R. A. Hansen et al., 2011; Ogilvie et al., 1993). La dépense énergétique au repos initiale du groupe de chiens atteints de carcinome nasal n'était pas significativement différente de celle du groupe témoin, mais était significativement diminuée 1 semaine après l'instauration de la radiothérapie et 3 semaines après la fin de celle-ci (R. A. Hansen et al., 2011). Ce résultat pourrait ainsi être expliqué par le traitement cytotoxique mis en place, une tumeur en phase hypométabolique ou encore une inhibition du métabolisme « normal » par la tumeur (Ogilvie et al., 1993).

Le BE des chiens et chats atteints de cancer est pourtant fréquemment considéré comme augmenté, afin de palier à un éventuel hypermétabolisme. Quelques facteurs d'ajustement des formules de calcul usuelles du BE ont été proposés, extrapolés ou non de travaux effectués en oncologie et traumatologie humaine (Fascetti and Delaney, 2012). Ils sont rapportés ci-dessous. Nous garderons à l'esprit que la réponse clinique de l'animal reste l'indicateur le plus fiable de la teneur énergétique de la ration mise au proposée.

1,2-1,5 Cancer	1,3-1,4 Trauma	1,1-1,3 Chirurgie
-----------------------	-----------------------	--------------------------

Ces facteurs d'ajustement restent imprécis, et seul le suivi clinique permet le réel ajustement du BE. Les contrôles doivent être fréquents, tout particulièrement chez l'animal atteint de cancer. Un suivi hebdomadaire peut parfois être nécessaire, surtout dans la phase d'introduction d'un nouveau régime alimentaire. Si au bout d'une semaine (ou deux pour un animal de moins de 5kg) la réponse observée est insatisfaisante (prise de poids, stabilité du poids ou perte de poids non désirée), les apports énergétiques peuvent raisonnablement être modifiés de 10 à 20%. Un contrôle fréquent permet également de déceler rapidement une intolérance au régime mis en place, et de s'assurer de la compliance et de l'adhésion thérapeutique des propriétaires. Les autres facteurs d'ajustement sont visibles en ANNEXE 1.

C) L'animal obèse atteint de cancer

A l'heure actuelle, l'obésité touche de nombreux chiens et chats. Si la relation entre obésité et développement de certains cancers est bien établie chez l'Homme, les études chez le chien et le chat restent contradictoires. En revanche, l'insulinorésistance et la sécrétion d'adipokines engendrées par l'obésité laissent à penser qu'une perte de poids pourrait être bénéfique dans un contexte de cancer.

Les recommandations du World Cancer Research Fund consistent à être le plus maigre possible tout en restant dans les normes de poids corporel (« *Be as lean as possible within the normal range of body weight* »). Aucune recommandation n'a encore été émise en médecine vétérinaire. Cependant, l'obésité étant responsable d'une intolérance à l'effort, de troubles cardiaques, d'une immunosuppression et d'une augmentation du risque anesthésique, l'intérêt d'une perte de poids apparaît évident (Hand et al., 2010). Une perte de poids progressive devrait être recommandée pour les animaux présentant un score corporel supérieur ou égale à 4/5 ou 6/9.

D) Prendre en compte l'activité physique de l'animal

Le cancer ne constitue aucunement une contre-indication au maintien d'une activité sportive. Au contraire, cette activité est bénéfique, doit être maintenue et prise en compte dans le calcul énergétique de ration. En effet, l'exercice physique modéré augmenterait la sensibilité à l'insuline, réduit les médiateurs de l'inflammation comme la CRP ou l'IL-6, stimule l'immunosurveillance et améliore la qualité de vie du patient (Brown et al., 2012).

Le maintien d'une activité physique pourrait également ralentir voire prévenir le développement de la cachexie et de la faiblesse en résultant. Malheureusement, les études montrant les bienfaits de l'activité physique chez des patients atteints de cancer ne se sont pas intéressées particulièrement à son impact sur la cachexie (Grande et al., 2015). L'efficacité et le caractère sécuritaire de l'activité physique lors de cachexie sont encore à prouver, notamment chez les patients expérimentant un fort remodelage cardiaque.

Chez l'Homme, le remodelage cardiaque concernerait près d'un patient mort de cancer sur trois (Barkhudaryan et al., 2017). L'augmentation de biomarqueurs cardiaques comme le NT-proBNP ou la troponine I a pu être mise en évidence dans un certain nombre de cancers et être parfois associée à une plus forte mortalité. Dans une étude post-mortem menée chez l'Homme, les patients morts de cachexie cancéreuse présentaient une diminution de la masse cardiaque associée à un amincissement de la paroi du ventricule gauche, en comparaison avec des patients morts de cause non tumorale et des patients atteints de cancer non cachectiques, et ce indépendamment des traitements utilisés. A notre connaissance, aucune étude prospective n'a encore évalué la perte de fonctionnalité cardiaque associée du vivant des patients. Aucune donnée portant sur le remodelage cardiaque lié à la cachexie cancéreuse n'est disponible chez le chien ou le chat. En revanche,

ce phénomène est étudié chez la souris (Belury, 2011). Compte tenu de tous ces éléments, l'activité physique devrait être adaptée dans sa durée et son intensité au degré de cachexie du patient.

L'activité physique possède également des propriétés cardioprotectrices très intéressantes dans le cadre d'utilisation d'anthracyclines. Plusieurs études chez le rat et la souris ont évalué l'intérêt d'un exercice aérobie dans le traitement et la prévention de la cardiotoxicité liée à l'utilisation des anthracyclines (Scott et al., 2011). Par exemple, Wonders et al. ont montré qu'un exercice de 60 minutes 24 heures avant une injection de doxorubicine permettait de réduire la perte de contractilité attendue, et de diminuer de manière significative la peroxydation des lipides au sein du myocarde (Wonders et al., 2008). L'ensemble de ces études confirme l'intérêt d'une activité physique quelques semaines à quelques jours précédant la séance de chimiothérapie à base de doxorubicine. De même, la réalisation d'une activité physique aérobie intense après une injection d'adriamycine a pu être associée chez la souris à une médiane de survie plus longue (Scott et al., 2011) (Combs et al., 1979).

Chez l'Homme, la cardiotoxicité liée à la radiothérapie est également bien décrite. Les lésions engendrées sont diverses : péricardite et myocardite aiguës, péricardite constrictive, cardiomyopathie restrictive, affection valvulaire, troubles de la conduction, calcifications aortiques, sténoses artérielles. Les atteintes aiguës sont rares. Chez le chien, ces effets indésirables sont très peu décrits, encore moins chez le chat. Dans une étude sur 286 chiens, seuls 0,8% présentaient des extrasystoles ventriculaires, sans autre anomalie cardiaque rapportée. La zone traitée, la tumeur ciblée ainsi que le protocole utilisé n'ont pas été rapportés (Farrelly and Shi, 2018).

Le maintien d'une activité physique participe également au bien-être de l'animal, et permet de réduire la fatigue et les sensations de mal-être liées au cancer, aux molécules cytotoxiques ou encore à la radiothérapie. Chez l'Homme atteint de cancer colorectal ou de cancer du sein, une activité physique suffisante permettrait de réduire les taux de mortalité, de réduire les taux de rechute, et d'améliorer la qualité de vie. Chez le chien, le maintien d'une activité physique est d'autant plus important qu'il participe à entretenir la relation propriétaire-animal.

La décision du type d'exercice, de la fréquence, de la durée et de l'intensité de l'activité physique devrait être adaptée à chaque individu. La réalisation de séances d'exercice encadrées au sein d'une structure de physiothérapie peut être indiquée, afin de prendre en charge ce faisant d'éventuelles affections concomitantes (obésité, atteinte ostéo-articulaire...). Notons que l'hydrothérapie, qui consiste en une marche sur tapis dans un bassin rempli d'eau, n'est pas réservée seulement aux chiens mais peut également être tolérée par certains chats.

E) Prendre en charge l'anorexie

L'anorexie, ou plutôt l'hyporexie, est un syndrome fréquent chez les animaux atteints de cancer, à la fois conséquence du cancer et de ses traitements. En cas d'anorexie, le praticien doit d'abord exclure les causes évidentes d'hyporexie : L'animal est-il douloureux ? L'animal est-il nauséux ? Présente-t-il de la dysphagie ? Chez le chat, la nausée s'exprime souvent de manière très discrète, principalement par un détournement de la tête face à l'aliment, parfois après l'avoir senti. Les claquements de lèvres (« *lip smacking* ») et l'hypersalivation sont également fréquents. Chez le chien, outre le détournement de la tête face à l'aliment, des haut-le-cœur peuvent parfois être observés. Des vomissements peuvent apparaître dans les deux espèces si la nausée est trop forte.

La douleur comme la nausée peuvent de plus favoriser l'apparition d'aversion alimentaires, notamment chez le chat ; elles doivent être rapidement identifiées et prises en charge. Certains médicaments peuvent être responsables d'une diminution de l'appétit, comme par exemple les morphiniques, le méthimazole, ou encore l'association triméthoprime-sulfamides (Plumb, 2018). Lorsque cela est possible, l'utilisation de doses inférieures, d'une autre voie d'administration ou le remplacement de la molécule incriminée peuvent être envisagés. L'utilisation d'un trop grand nombre de médicaments peut également nuire à l'appétit de l'animal.

Un stress émotionnel ou environnemental peut aussi participer à l'anorexie. Assurer la couverture complète des besoins énergétiques d'un animal dysorexique en hospitalisation n'est pas toujours facile. Le nourrissage peut être effectué par le propriétaire lors de ses visites, au calme. L'utilisation de grandes cages d'hospitalisation réservées aux chats, si possible compartimentées, peut être un réel atout afin d'instaurer une séparation nette entre litière et lieu de repas. Enfin, les collerettes peuvent gêner l'animal, ainsi que les gamelles inadaptées, par exemple trop petites ou trop profondes. Enfin, certains patients préféreront manger de nuit, et il semble préférable d'éviter un éclairage continu (Delaney, 2006).

Différents additifs peuvent être employés pour rendre la nourriture plus appétente. Chez le chien, l'addition de sucre, de sirop ou de sel peut stimuler l'appétit. En revanche, le chat ne possédant pas de récepteurs au sucré, n'est sensible qu'au sel. Une nourriture trop salée pourrait favoriser l'installation d'une hypertension artérielle et diminuer l'appétence de la ration, pour le chat en particulier. Rappelons que le xylitol, édulcorant couramment utilisé dans l'industrie agro-alimentaire, est fortement toxique chez le chien et le chat. Chez le chien comme le chat, les repas riches en protéines ou riches en graisses animales sont particulièrement appétents. La nourriture humide est également généralement préférée, souvent plus riche en protéines et lipides (Delaney, 2006). Chez le chien l'aliment possède également une dimension sociale, et ce dernier acceptera plus facilement un aliment distribué à la main par son maître.

Un soutien médicamenteux peut être proposé afin de stimuler l'appétit. Les molécules les plus utilisées sont les antisérotoninergiques (cryptoheptadine et mirtazapine), ainsi que les benzodiazépines et notamment le diazépam (Delaney, 2006). L'ensemble des molécules utilisables chez le chien et chat sont regroupées dans le tableau ci dessous (TABLEAU III). La prednisolone possède également un effet orexigène, mais compte tenu des effets secondaires d'une corticothérapie, son utilisation dans cette indication seule est à déconseiller. L'acétate de mégésterol, commercialisé en France par des laboratoires vétérinaires pour la gestion des chaleurs de la chienne comme de la chatte est parfois mentionné comme substance orexigène. Cependant ce progestagène est fréquemment responsable d'affections de l'appareil génital (pyomètre, tumeurs utérines ...) et de la mamelle (tumeurs mammaires, fibroadénomatose...) et son utilisation reste à déconseiller. La capromoréline, non commercialisée en France, est un agoniste de la ghréline développé récemment en médecine vétérinaire. Il s'agit du seul orexigène approuvé chez le chien par la FDA, commercialisé sous forme d'une solution buvable sous le nom d'Entyce®, mais n'est pas disponible en France (Rhodes et al., 2018). Son intérêt en cas d'anorexie d'origine cancéreuse reste à prouver. En effet, l'hyporexie observée lors de cachexie a pu être rapprochée chez l'Homme d'une résistance à la ghréline, des concentrations plasmatiques en ghréline active élevées ayant été mises en évidence chez des patients atteints de cancer (Garcia et al., 2005). L'utilisation de propofol à faible dose a également pu être rapportée chez le chien, mais l'effet orexigène du propofol reste très transitoire et trop peu documenté pour envisager son utilisation courante (Long and Greco, 2000). Les cannabinoïdes non psychoactifs comme le cannabigerol sont de très bons orexigènes chez le rat et semblent être très prometteurs en oncologie.

TABLEAU III : Orexigènes disponibles en France utilisables chez le chien et le chat d'après (Boothe and Boothe, 2012; Ramsey and British Small Animal Veterinary Association, 2011; Washabau and Day, 2013)

MOLECULE	CLASSE	POSOLOGIE		REMARQUES
		CHIEN	CHAT	
Cryptoheptadine	Antihistaminique	0,2mg/kg PO BID	2-4mg/chat PO SID à BID	Excitabilité, agression, vomissements
Mirtazapine	Antisérotoninergique	1,1-1,3mg/kg PO SID	3,75mg/chat PO q72h	Ne pas donner avec d'autres inhibiteurs de la monoamine oxydase
Diazépam	Benzodiazépine	0,15mg/kg PO TID	0,2mg/kg IV 1mg/chat PO SID	Sédation, nécrose hépatique
Oxazépam	Benzodiazépine	2-2,5mg/kg PO BID	2,5mg/chat PO	idiosyncrasique,

Lorsque l'hyporexie perdure, la question d'initier une méthode d'alimentation assistée se pose. Généralement, un passage à une alimentation assistée est conseillé lorsque le patient ne couvre pas son BE pendant plus de 3 ou 5 jours. Ce délai doit être adapté à chaque cas particulier, selon le statut nutritionnel initial de l'animal et les affections qu'il présente. Le choix d'une alimentation assistée en cas de cancer sera abordé sous forme d'exemple dans la dernière partie de ce travail.

II- Nutriments, minéraux et vitamines nécessaires au patient atteint de cancer

A) Glucides et Fibres

Si l'apport en énergie est suffisant, chiens et chats n'ont pas de besoins minimum définis pour les glucides. Seul un minimum de 23%MS est recommandé chez la chienne en gestation, afin de limiter les risques d'hypoglycémie autour de la mise bas. Les céréales étant par ailleurs moins coûteuses que la viande ou le poisson, l'ajout de céréales dans le prémix permet de diminuer le coût du produit fini. Une teneur élevée en glucides de la ration est généralement bien tolérée chez le chien, et la teneur en glucide des aliments élaborés pour chien varie entre 30 et 60%MS. La digestion des glucides ainsi que l'absorption intestinale du glucose est cependant moins efficace chez le chat, qui supporte moins bien les nourritures composées de plus de 35% de glucides (Hand et al., 2010).

Parmi d'autres éléments, l'intensification de la glycolyse aérobie dans les cellules tumorales mise en évidence par les travaux d'Otto Warburg et l'insulinorésistance présente en cas de cancer confortent l'idée qu'un régime adapté au patient atteint de cancer doit être limité en glucides. C'est l'hypothèse qu'Ogilvie et al. testent en 1994 sur des chiens atteints de lymphome, dans une étude intitulée *Treatment of dogs with lymphoma with adriamycin and a diet high in carbohydrates or high in fat*. Dans cette étude, les chiens nourris avec un aliment riche en glucides présentaient une glycémie et une insulinémie plus élevée que celles des chiens nourris avec un aliment riche en lipides. Les chiens nourris avec un aliment riche en glucides avaient moins de chance d'entrer en rémission (Ogilvie, 1998). Chez le chien ou le chat atteint de cancer, on limitera la teneur en glucides de la ration ; les glucides devraient représenter moins de 25%MS de la ration (Hand et al., 2010).

Certains auteurs conseillent par ailleurs de privilégier des sources de glucides dites à faible index glycémique, c'est à dire entraînant en postprandial une élévation moindre de la glycémie (Franz, 2003). La notion d'index glycémique, apparue dans les années 1980, est basée sur la comparaison entre l'élévation de la glycémie obtenue après ingestion d'un aliment et celle obtenue après administration de glucose. Chez l'Homme les données sont nombreuses, et accessibles à tous via par exemple le site internet de l'Université de Sidney

(<http://www.glycemicindex.com/>), mis au point par le *Sydney University Glycemic Index Research Service* (SUGIRS). Les données fournies par ces bases de données doivent néanmoins être remises en perspective. Les chiffres mentionnés sont fréquemment le fruit d'une seule étude, et la diversité des procédés de transformation et de cuisson des matières premières ne permet pas de fournir un index glycémique fiable pour chaque aliment. Ainsi, les index glycémiques référencés sont soumis à une forte variabilité, et leur utilisation en pratique est remise en question par certains (Franz, 2003). Un article de synthèse paru dans la revue *Diabetes Care* en 2008 attribue à la plupart des fruits et légumes, aux pâtes (complètes ou non) et aux produits laitiers un faible index glycémique (≤ 55). Les auteurs insistent sur la haute variabilité de l'index glycémique de l'avoine, selon le procédé de fabrication utilisé (Atkinson et al., 2008). L'évaluation de l'index glycémique des aliments chez le chien a fait l'objet de rares études. Une étude publiée en 2012 indique un IG moyen de 29 pour les pois, 47 pour le maïs, 51 pour l'orge, 55 pour le riz, mais la validité scientifique de ces résultats, obtenus sur 6 chiens Beagle, est discutable (Adolphe et al., 2012). Chez le chat le riz semble avoir un index glycémique plus haut que le maïs, l'orge et le sorgho (de-Oliveira et al., 2008). Compte tenu des procédés standardisés dans l'élaboration des aliments industriels pour les animaux domestiques, l'étude plus approfondie de l'index glycémique pourrait être intéressante dans le domaine de la nutrition vétérinaire (Pibot et al., 2006).

Les fibres, souvent citées pour leur rôle de régulateurs de la glycémie chez les chiens et chats atteints de diabète, pourraient également présenter un intérêt en cas de cancer. Si les premières études concluaient à un meilleur contrôle de la glycémie lors de l'utilisation d'un régime riche en fibres, aucune d'entre elle ne comparait l'utilisation d'un tel régime avec un régime témoin formulé pour l'entretien d'un chien sain (Blaxter et al., 1990; Graham et al., 2002, 1994; Kimmel et al., 2000; Nelson et al., 1998, 1991). Une étude menée en 2001 évalue l'impact d'un aliment riche en fibres sur le contrôle de la glycémie, en comparaison avec un aliment témoin. Aucune différence de contrôle de la glycémie n'est mise en évidence chez les 30 chiens étudiés (Hoenig et al., 2001). Une autre étude publiée en 2009 s'intéresse à l'influence de deux aliments humides riches en fibres, limités en glucides, au taux de lipides haut ou modéré sur le contrôle de la glycémie de 12 chiens atteints de diabète sucré spontané, en comparaison avec des chiens nourris à l'aide d'un régime témoin contenant une quantité modérée de fibres et limité en glucides (Fleeman et al., 2009). Le contrôle de la glycémie était identique dans les trois groupes, et la quantité d'insuline requise quotidiennement par les chiens n'a pas été modifiée. Une perte de poids a néanmoins été obtenue avec le régime riche en fibre, à teneur modérée en glucides et en lipides. A partir de ces éléments, certains auteurs jugent le rôle des fibres dans la régulation de la glycémie faible, et expliquent les résultats des premières études par des taux en glucides généralement plus élevés dans les régimes pauvres en fibres. En effet, chez les chiens non diabétiques, le taux de glucides dans l'aliment semble être le principal déterminant de la glycémie postprandiale (Fleeman et al., 2009). A notre connaissance, aucune publication ne confirme l'influence du taux de glucides dans l'aliment chez le chien

diabétique, car souvent les aliments destinés aux animaux diabétiques riches en glucides sont riches en fibres.

Les régimes riches en fibres possèdent en outre l'inconvénient d'être parfois mal toléré par certains animaux, responsables de vomissements, diarrhées ou flatulences (Fleeman et al., 2009; Kimmel et al., 2000; Nelson et al., 1991). Ils seraient également moins appétants (Hoenig and others 2001). Si les fibres solubles ralentissent le transit par simple augmentation de la résistance à l'écoulement du bol alimentaire, la plupart des fibres solubles sont des fibres fermentescibles, qui servent de substrat à la flore bactérienne digestive. Apportées en trop grande quantité, les fibres solubles sont responsables d'une prolifération bactérienne. La libération de leurs produits de dégradation (acides gras à courte chaîne, acide lactique...) peut provoquer une diarrhée osmotique. Les fibres insolubles, quant à elles régularisent le transit. Leur inconvénient principal, outre l'augmentation du volume de selles, est qu'elles diminuent la digestibilité de l'aliment et qu'elles abaissent la densité énergétique de la ration, ce qui peut être problématique en cas d'hyporexie (Hand et al., 2010). L'utilisation d'un régime alimentaire équilibré en fibres solubles et insolubles est essentielle dans un contexte tumoral, tout particulièrement si le patient présente des troubles gastro-intestinaux en lien avec une chimiothérapie ou une radiothérapie.

D'après les premières études portant sur l'intérêt des régimes riches en fibres chez le chien diabétique, les fibres insolubles seraient les plus intéressantes, responsables d'un meilleur contrôle glycémique et de moins d'effets secondaires que les fibres solubles. Cependant de nombreuses études mettent en évidence des propriétés antitumorales de certaines fibres solubles comme les β -glucanes, expliquées principalement par un meilleur contrôle de la glycémie postprandiale, des propriétés anti-inflammatoires et immunostimulantes ainsi qu'une régulation des hormones digestives (Baldassano et al., 2017). Leur utilisation chez l'Homme, conjointement au traitement conventionnel, permettrait de favoriser la réponse au traitement, de limiter les effets secondaires de la chimiothérapie, d'améliorer la qualité de vie des patients et d'augmenter la prise alimentaire (Hazama et al., 2009; Thomas et al., 2017). Certains auteurs alertent néanmoins sur la toxicité potentielle des β -glucanes, dont la dose efficace n'est pas déterminée et varie selon chaque polysaccharide, la structure des β -glucanes étant très variable d'une source à l'autre (Deng et al., 2009). Dans certains cas, l'usage de β -glucanes pourrait également s'avérer néfaste, et l'innocuité d'une complémentation reste à définir. Par exemple, lors de chimiothérapie à base de cisplatine, une accentuation de l'ototoxicité de la molécule a pu être mise en évidence chez le rat (Bayindir et al., 2014).

Le polysaccharopeptide (PSP), β -glucane lié à une protéine isolé du champignon asiatique *Coriolus versicolor* est commercialisé en médecine vétérinaire sous le nom de Versikor® 500. Les études sur l'innocuité et l'efficacité du PSP en tant que traitement adjuvant lors de cancer sont nombreuses, et son utilisation de plus en plus courante (Saleh et al., 2017). A notre connaissance, il n'existe aucune étude confirmant l'innocuité de

l'administration de PSP lors de traitement à base de dérivés du platine. L'utilisation de PSP sous forme médicamenteuse est à préférer à l'utilisation de compléments alimentaires à base de β -glucanes dont les effets et même la composition sont peu prévisibles. Dans une ration ménagère, le choix de céréales riches en β -glucanes, comme l'orge et l'avoine, pourrait être intéressant (Baldassano et al., 2017).

Aucune quantité de fibre idéale n'a été déterminée. Celle-ci varie d'un individu à l'autre. Cependant, au delà d'une certaine quantité, la disponibilité d'autres nutriments peut s'en retrouver diminuer ; un maximum de 7%MS est généralement conseillé (Hand et al., 2010).

B) Protéines

1. Généralités

Les protéines sont essentielles à l'intégrité de l'ensemble de l'organisme ainsi qu'à son bon fonctionnement. Elles jouent un rôle fondamental dans l'efficacité du système immunitaire et la régénération tissulaire. Dans un contexte tumoral la synthèse protéique hépatique est stimulée, mais orientée vers la synthèse de protéines positives de la phase aigüe au détriment des protéines négatives de la phase aigüe (albumine, transferrine, ...) (Tsun and Possemato, 2015). En cas de cachexie, le catabolisme protéique est stimulé dans les muscles et le tissu musculaire fond. Les cellules cancéreuses peuvent être responsables d'une déplétion sanguine en acides aminés variable selon le type de tumeur, le plus souvent des acides aminés essentiels (arginine, histidine, leucine...) mais également des acides aminés non essentiels (glutamine, asparagine, glycine...) (Pisters et al., 1993). S'il s'agit avant tout d'un moyen de subvenir à l'anabolisme tumoral et aux besoins énergétiques de la tumeur, la déplétion en acides aminés engendrée permet également l'échappement au système immunitaire. Des acides aminés non protéogènes, comme la taurine, acide aminé essentiel chez le chat, ont pu être proposés comme marqueurs biologiques de certains types de cancer (El Agouza et al., 2011; Ibraheem M. A. EL Agouza and Dalia E. EL Nashar, 2011).

En cas de cancer, comme en toute situation d'agression (opération, infection, brûlure...), les besoins en protéines et acides aminés sont augmentés. La notion d'essentialité est remise en question, car elle reste relative. Par exemple en situation pathologique, les besoins en glutamine et en taurine peuvent excéder les capacités de synthèse endogène et l'apport alimentaire. Ces acides aminés sont appelés actuellement acides aminés « conditionnellement indispensables » (Cano et al., 2007). Chez le chat l'activité des enzymes de conversion de la méthionine et de la cystéine reste faible, et la taurine est l'un acide aminé essentiel pour cette espèce. Chez le chien et le chat atteints de cancer, on conseillera un minimum de 25-40%EM et un minimum de 35-45%EM, respectivement (TABLEAU IV). Les protéines choisies doivent être des protéines de qualité, et leur digestibilité doit être excellente (Hand et al., 2010). Les viandes grasses (steak haché

20%, porc...) et poissons gras (saumon, thon...) peuvent permettre d'augmenter la teneur énergétique de la ration mais ne permettent pas d'obtenir un rapport protido-calorique (RPC) très élevé ; les viandes maigres leur sont préférées. Une complémentation en acides aminés essentiels et conditionnellement indispensables (arginine, glutamine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, méthionine, phénylalanine, taurine, thréonine, tryptophane, valine) peut être envisagée en cas de tumeur et sera discutée dans les pages à venir.

TABLEAU IV : Apports protéiques recommandés chez le chien et le chat atteint de cancer (Hand et al., 2010; NRC, 2006).

** Les recommandations NRC concernent une protéine idéale*

*** pour un aliment de 4000kcal/kg*

On adaptera tout particulièrement ces recommandations en cas d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale ou de d'urolithiases d'urates.

	PROTEINES		
	RECOMMANDATIONS (NRC, 2006)*	RECOMMANDATIONS (Blanchard, 2002)	RECOMMANDATIONS EN CAS DE TUMEUR
CHIEN	25g/Mcal 10%MS	60g/Mcal	25-40%EM Soit 70-110g/Mcal** 30-45%MS
CHAT	50g/Mcal 20%MS	70-80g/Mcal	35-45%EM Soit 100-130g/Mcal** 40-50%MS

2. Glutamine

La glutamine est l'acide aminé le plus abondant dans les muscles et le sang. Elle joue un rôle clef dans la néoglucogenèse et la synthèse d'acides nucléiques, et constitue la source d'énergie préférentielle pour les cellules à multiplication rapide comme celles du tube digestif. Son dérivé, le glutamate, constitue l'un des principaux antioxydants endogènes.

En raison du métabolisme tumoral de la glutamine évoqué précédemment, une complémentation en glutamine apparaît souvent déconseillée, et l'on pourrait être tenté de restreindre les apports en glutamine du patient. Cependant à ce jour, aucune étude basée sur la restriction en glutamine de la tumeur n'a montré de résultats intéressants. Au contraire, une restriction en glutamine aurait des effets néfastes comme une dégradation de l'intégrité des muqueuses et l'installation d'une immunodéficience conseiller (Mathews and Liebenberg, 2013).

En revanche, la complémentation en glutamine aurait plusieurs intérêts thérapeutiques chez le patient atteint de cancer : soutenir la fonction digestive, la fonction immunitaire, limiter le développement de la cachexie ainsi que le développement tumoral, limiter l'intolérance au glucose... Une revue bibliographique publiée en 2010 fait le point sur ces contradictions. 36 études cliniques concernant la complémentation en L-glutamine chez l'Homme atteint de cancer sont prises en compte, dont 24 par voie entérale, 12 par

voie parentérale (Kuhn et al., 2010). Ces études, menées sur des durées variables (complémentation de quelques jours ou de plusieurs semaines), concernent des cancers digestifs, des cancers du sein, des cancers du poumon, des tumeurs hématologiques ou d'autres tumeurs solides. Dans la plupart des études, la glutamine permet de limiter le développement de la cachexie cancéreuse sans favoriser pour autant le développement tumoral. Elle permet également d'améliorer l'immunité antitumorale, notamment via une stimulation des cellules NK, et de limiter les effets secondaires, notamment gastro-intestinaux, de la radiothérapie et de la chimiothérapie. La complémentation par voie parentérale semble autant voire plus efficace que la complémentation par voie entérale. D'autres études sur le rôle thérapeutique de la glutamine continuent d'être publiées. Par exemple, une étude prospective contrôlée menée sur 122 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules traité par chimioradiothérapie a pu mettre en évidence qu'une complémentation en L-glutamine (10g/jour) permet une diminution significative de la perte de poids et des œsophagites post-traitement (Gul et al., 2017).

La complémentation en glutamine en cas d'utilisation de L-asparaginase est discutable. Le rôle de la L-asparaginase est de transformer l'asparagine en oxaloacétate ; administrée à haute dose, elle provoque une carence en asparagine. Cette carence est responsable d'une cytotoxicité dans certaines cellules tumorales, devenues incapables de synthétiser de novo de la L-asparagine. Cependant la L-asparaginase n'est pas spécifique de l'asparagine, elle est également capable d'hydrolyser la glutamine, et pourrait même être intéressante dans le traitement de tumeurs glutamino-dépendantes. L'hydrolyse de la glutamine serait en partie responsable de nombreux effets secondaires observée lors de l'usage de L-asparaginase (dysfonctionnements hépatiques, pancréatite, immunosuppression). Il semblerait donc qu'une complémentation en glutamine diminue les effets immunosuppresseurs de la L-asparaginase. A notre connaissance aucune étude ne permet d'affirmer qu'une complémentation en glutamine ne diminue pas l'efficacité de la L-asparaginase. A ce titre, la complémentation en glutamine doit être évitée en cas d'utilisation de L-asparaginase (Sugimoto et al., 2015). Notons par ailleurs que l'innocuité d'une complémentation en glutamine en cas d'épilepsie n'est pas documentée. L'utilisation de la glutamine, précurseur du GABA, au niveau du système nerveux central, pourrait être perturbée par certains médicaments antiépileptiques (Rajendram et al., 2015).

3. Arginine

Chez les mammifères, l'arginine fait également partie des acides aminés les plus abondants. L'arginine est fournie par l'alimentation mais peut également être obtenue par conversion de la citrulline par le rein. En situation de stress, la synthèse endogène est insuffisante, aussi l'arginine est considérée comme un acide aminé semi-essentiel. L'arginine joue un rôle central dans le cycle de l'urée, et constitue un précurseur pour de nombreuses voies métaboliques (Patel et al., 2017).

Un certain nombre de ces voies métaboliques pourrait influencer le développement tumoral. Par exemple, l'arginine est le seul substrat de l'oxyde nitrique synthase (NOS), enzyme responsable de la synthèse de monoxyde d'azote NO. Selon des études *in vitro*, l'activation de la NOS pourrait favoriser la prolifération des cellules cancéreuses, l'angiogénèse et la croissance tumorale. D'autres études suggèrent au contraire que le NO posséderait des effets antitumoraux, capable entre autres d'induire l'apoptose des cellules cancéreuses. Les scientifiques s'accordent à dire que le NO, selon le type cellulaire concerné, la concentration tissulaire et le moment considéré, stimulerait ou inhiberait le développement tumoral. Son rôle pathophysiologique dans le développement du cancer reste mal connu (Patel et al., 2017).

L'arginine, tout comme la glutamine, peut participer à la néoglucogénèse ; elle participe également à la synthèse de polyamines comme la putrescine ou la spermidine qui stimulent la prolifération cellulaire. De plus, elle possède des propriétés sécrétagogues pour l'hormone de croissance, l'insuline et la prolactine. Lors de l'utilisation d'aliments riches en arginine, ces composés sont produits en grande quantité et pourraient favoriser la croissance tumorale. Les effets d'une complémentation en arginine sur le développement tumoral restent incertains, certaines études rapportant au contraire des propriétés antitumorales (Lind, 2004).

Chez l'Homme, un certain nombre de tumeurs déficientes en arginosuccinate synthase sont incapables de synthétiser l'arginine depuis la citrulline, comme les mélanomes, les carcinomes hépatocellulaires, les tumeurs rénales ou certains mésothéliomes, ou encore certaines leucémies myéloïdes aiguës (Lind, 2004)(Tsai et al., 2017). La croissance de ces tumeurs est dépendante du taux plasmatique d'arginine. Des études *in vitro* comme *in vivo* ont montré une sensibilité de ces cellules à l'arginine dihydrolase, une enzyme microbienne capable de dégrader l'arginine et d'induire une carence en arginine dans les cellules tumorales. L'arginine dihydrolase étant cependant fortement antigénique et de courte demi-vie, les scientifiques s'intéressent depuis 2002 à l'utilisation de sa forme conjuguée au polyéthylène glycol (PEG) (Lind, 2004). Malgré des essais cliniques de stade II prometteurs, un essai clinique de stade III mené chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire de stade avancé n'a pas montré de supériorité d'un traitement à base d'ADI-PEG® 20 par rapport au placebo (Abou-Alfa et al., 2018). D'autres études et essais cliniques sont actuellement en cours. Quelques études se sont intéressées à l'influence d'une restriction alimentaire en arginine et en ses précurseurs sur le développement tumoral (Zam, 2017). Les résultats s'avérant prometteurs mais étant obtenus au détriment de l'organisme, les recherches se sont orientées vers le développement d'inhibiteurs sélectifs de l'arginine.

Le chat reste un cas particulier, chez qui la restriction en arginine est impossible. En effet, celui-ci est incapable de synthétiser l'arginine *de novo* ; un régime carencé en arginine est responsable d'un dysfonctionnement de cycle de l'urée et d'une hyperammoniémie

parfois mortelle (Ball et al., 2007). Un seul repas carencé en arginine est suffisant pour entraîner des signes cliniques (Morris and Rogers, 1978).

Les tumeurs auxotrophes pour l'arginine entraînent parfois une déplétion plasmatique en arginine, pouvant impacter l'immunité ou encore les capacités de cicatrisation du patient (Miyagi et al., 2011; Vissers et al., 2005). Les études chez le chien sont rares, mais une déplétion du taux plasmatique d'arginine a pu être observé en cas de tumeur mammaire (Azuma et al., 2012). Outre ses autres propriétés précédemment évoquées, l'arginine participe à la cicatrisation tissulaire et à l'immunité médiée par les cellules T. Des études *in vitro* et *in vivo* suggèrent qu'une complémentation en arginine serait intéressante dans la prévention ou le traitement des effets secondaires de la radiothérapie ou de la chimiothérapie (Patel et al., 2017). Les produits de nutrition entérale destinés à l'Homme ou aux animaux en convalescence contiennent souvent de grandes quantités d'arginine.

Une étude sur des chiens atteints de lymphome traités à la doxorubicine a montré que la médiane de survie des chiens nourris avec un régime à haute teneur en arginine et en oméga 3 était significativement plus haute que celle du groupe contrôle. La concentration plasmatique en arginine des chiens nourris avec le régime enrichi était plus importante que celle du groupe témoin, et était associée à un meilleur taux de survie. Malheureusement au travers de cette étude l'intérêt individuel de l'arginine seule est difficile à objectiver. Les doses utilisées étaient de 5,54%MS et 2,5%MS (Ogilvie et al., 2000).

Alors que le NRC recommande une teneur en arginine supérieure à 0,35%MS, Hand et ses collaborateurs conseillent de simplement garantir un minimum de 2%MS (TABLEAU V).

TABLEAU V : Recommandations nutritionnelles en situation physiologique et en situation de cancer concernant l'arginine (Hand et al., 2010; NRC, 2006)

ARGININE	
RECOMMANDATIONS (NRC, 2012)	RECOMMANDATIONS EN CAS DE TUMEUR
0,35%MS	>2%MS

4. Acides aminés ramifiés : leucine, isoleucine et valine

Les acides aminés à chaîne ramifiée (AACR) forment un groupe de 3 acides aminés essentiels : la leucine, l'isoleucine et la valine. Contrairement aux autres acides aminés, catabolisés par le foie, l'oxydation des AACR est initiée dans les tissus périphériques et en particulier dans le muscle (Cano et al., 2007). En temps normal, l'oxydation des AACR fournit 6 à 7% de l'énergie utilisée par le muscle, mais dans certains états cataboliques pathologiques ou physiologiques (exercice, jeun...) elle peut fournir jusqu'à 20% de l'énergie (Choudry et al., 2006). Des taux élevés d'oxydation des AACR ont pu être détectés dans les

muscles de patients atteints de cancer (Baracos and Mackenzie, 2006). Les AACR favoriseraient la synthèse protéique et limiteraient la fonte musculaire observée lors de malnutrition, de sepsis, de trauma, d'hépatopathie, de cancer (Monirujjaman and Ferdouse, 2014). Chez l'Homme, les résultats des différentes études cliniques évaluant l'impact des AACR sur le bilan azoté des patients atteints de cancer restent cependant inconsistants (Choudry et al., 2006).

Les AACR influent également sur le système nerveux central et luttent contre la fatigue et l'anorexie, fréquemment associées au cancer (Le Bricon, 1996). En effet, les AACR possèdent dans le système nerveux central les mêmes transporteurs que les acides aminés aromatiques comme le tryptophane, la tyrosine ou la phénylalanine. Ils inhibent par compétition l'entrée du tryptophane, précurseur de la sérotonine, dans le système nerveux central. La synthèse de sérotonine, impliquée dans les phénomènes d'anorexie et de fatigue, en serait inhibée (Monirujjaman and Ferdouse, 2014).

Cependant il semblerait que certains cancers possèdent la capacité d'utiliser directement les AACR pour leur croissance. En effet, plusieurs études ont mis en évidence au sein de ces cancers une surexpression d'enzymes impliquées dans le métabolisme des AACR, comme BCAT1 et BCAT2, responsables de la dégradation des AACR en acides cétoniques, qui donneront ensuite de l' α -cétoglutarate et du glutamate (Ananieva and Wilkinson, 2018). Les effets d'une complémentation en AACR sur la croissance tumorale restent flous. Utilisés à très haute dose, les AACR inhiberaient *in vitro* la croissance des cellules tumorales, et exerceraient un effet cytotoxique et cytostatique sur les cellules tumorales de chien (Wakshlag et al., 2006).

5. Acides aminés soufrés

Peu de données sont disponibles concernant les acides aminés soufrés. Certaines tumeurs sont de grandes consommatrices d'acides aminés soufrés et peuvent entraîner des carences. Par exemple, certains cancers du sein ont des capacités de synthèse de l'homocystéine réduites, et sont ainsi dépendantes de son métabolite la méthionine (Ryu et al., 2011). Remplacer la méthionine par son précurseur, l'homocystéine, ou bloquer les enzymes impliquées dans le métabolisme des acides aminés soufrés a pu montrer des effets cytostatiques et cytolytiques sur les cellules cancéreuses (Tsun and Possemato, 2015). De la même façon, des études *in vitro* suggèrent que l'utilisation d'un régime appauvri en sérine et glycine pourrait contribuer à limiter la croissance tumorale de certaines tumeurs (Maddocks et al., 2012). Des études récentes évaluent l'utilisation d'un régime restreint en méthionine sur des modèles murins de certains types de cancer du sein montrent des résultats prometteurs (Hens et al., 2016). Des études complémentaires sont nécessaires afin de préciser le rôle des acides aminés dans les différentes tumeurs et leur impact sur la croissance tumorale.

C) Lipides

1. Généralités

Les lipides constituent une excellente source d'énergie, qui reste peu disponible pour la tumeur. Ils fournissent les acides gras essentiels et favorisent l'absorption des vitamines liposolubles. Les acides gras essentiels polyinsaturés (AGEPI), du fait de la position de leurs insaturations, ne peuvent être synthétisés par l'équipage enzymatique de l'organisme (FIGURE 9). C'est le cas des oméga-3 et oméga-6, ainsi que de l'acide arachidonique chez le chat, ce dernier ne possédant pas l'enzyme nécessaire à sa fabrication depuis l'acide linoléique. Chez le chien l'acide linoléique est parfois classé comme acide gras essentiel, puisque nécessaire à la synthèse de l'acide arachidonique (Murray and Harper, 2012).

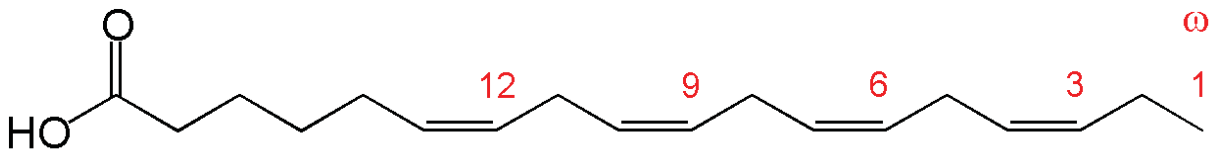


FIGURE 9 : Structure et nomenclature physiologique d'un acide gras essentiel polyinsaturé : exemple de l'acide stéaridonique (C18:4n-3), un oméga-3

La nomenclature physiologique des acides gras prend en compte le nombre de carbones (C_c), le nombre d'insaturations (φ) et la position de la première insaturation ($n-A$) : $C_c:\varphi n-A$

Contrairement à l'Homme, les carnivores domestiques valorisent très bien les lipides, qui affichent chez le chien et le chat des digestibilités de 85-95% et 95-99%, respectivement (NRC, 2006). Les régimes riches en graisses, par conséquent moins riches en glucides, gardent ainsi une digestibilité particulièrement bonne (Daumas et al., 2014). Ceci semble même être le cas chez des chiens atteints d'insuffisance du pancréas exocrine d'après une étude menée chez 5 chiennes atteintes d'IPE induite chirurgicalement : pour un ajout équivalent de lipases, un régime contenant 47%MS de lipides serait mieux digéré qu'un régime à contenant 27%MS de lipides chez ces animaux, ce qui s'oppose d'ailleurs aux recommandations nutritionnelles classiques (Suzuki et al., 1999). Une étude a également montré que le chat tolère bien des régimes apportant jusqu'à 66% de l'énergie sous forme de lipides (Butterwick et al., 2012).

Sauf oxydation, les régimes riches en graisses ont l'avantage d'être préférés aux aliments classiques, qui contiennent généralement 5%MS de lipides chez le chien et 9%MS de lipides chez le chat (FEDIAF 2016). Dans une expérience, la quasi-totalité des chiens ont préféré des aliments contenant 28%MS de lipides aux autres aliments contenant des taux inférieurs à 12%MS (Hewson-Hughes et al., 2013). Cependant, si elle est trop importante, la part lipidique de la ration peut limiter la quantité de protéines ingérée et entraîner des carences en acides aminés (Case, 2011). Chez le chien ou le chat atteint de cancer, on

augmentera la part de lipides de la ration pour atteindre un total de 25 à 40%MS, en garantissant un taux d'oméga 3 >5%MS (Hand et al., 2010).

En revanche, les régimes riches en graisses sont plus ou moins bien tolérés par les chiens et chats. Une stéathorée ou des troubles digestifs peuvent apparaître si la quantité de lipides présents dans la ration dépasse les capacités de digestion. Le risque de pancréatite est également à prendre en compte, notamment sur des animaux ayant déjà présenté un épisode de pancréatite aiguë. Les chiens obèses recevant un régime alimentaire pauvre en protéines et riche en graisse seraient particulièrement prédisposés à développer une pancréatite. Si l'anamnèse des chiens atteints de pancréatite aiguë peut parfois révéler l'ingestion d'aliments gras, le lien de cause à effet reste mal connu (Poppenga and Gwaltney-Brant, 2011). A l'heure actuelle, une seule étude évalue la relation entre régime riche en graisses et pancréatite. Dans cette étude, 13 chiens reçurent une alimentation extrêmement riche en graisses, où les lipides représentaient environ 80% de l'énergie de la ration. Tous les chiens présentaient une infiltration graisseuse hépatique, 11 une pancréatite nécrotique (Lindsay S. et al., 1948). L'intérêt clinique de cette étude doit néanmoins être remis en question, l'essentiel des lipides de la ration étant apporté par du lard (10g/kg de poids). De tels régimes pourraient également entraîner obésité et hypertension (Rocchini et al., 1987). Les recommandations concernant la teneur en acides gras de la ration de l'animal atteint de cancer doivent impérativement être adaptées en cas d'affection intercurrente, notamment en cas de pancréatite.

2. Intérêt des oméga-3

Oméga-3 et oméga-6 doivent être apportés par l'alimentation. La plupart des mammifères, à l'exception notable du chat, peut utiliser l'acide α -linoléique (ALA, 18:3n-3) et l'acide linoléique (LA, 18:2n-6) pour synthétiser acide arachidonique (AA, 20:4n-6), acide eicosapentaénoïque (EPA, 20:5n-3) et acide docosahexaénoïque (DHA, 22:6n-3), bien que le procédé d'ajout de carbones et de désaturations reste lent. Seul les précurseurs LA et ALA sont des acides gras essentiels (Hand et al., 2010). Chez le chat, du fait d'une faible activité de la Δ -6 désaturase, l'acide α -linoléique et l'acide linoléique ne peuvent être utilisés pour la synthèse des AGPI à chaîne de plus de 20 atomes de carbone. Dans cette espèce, les AGEPI à longue chaîne, AA, EPA et DHA, sont essentiels et doivent nécessairement être apportés par l'alimentation. Chez le chien, les AGEPI à longue chaîne peuvent également devenir essentiels dans certains stades physiologiques ou dans certaines affections (Bauer, 2008). La conversion entre acides gras oméga-9, oméga-6 et oméga-3 est impossible dans toutes les cellules de mammifères (Fradet et al., 2009).

TABLEAU VI : Principaux rôles des acides gras essentiels polyinsaturés (AGEPI), d'après (Hand et al., 2010)

OMEGA-3	OMEGA-6
Acide α-linoléique (18:3n-3) Acide eicosapentaénoïque (EPA) (20:5n-3) Acide docosahexaénoïque (DHA) (22:6n-3)	Acide linoléique (18:2n-6) Acide γ-linoléique (18:3n-6) Acide arachidonique (20:4n-6)
Bon fonctionnement du cerveau et de la rétine Synthèse de prostaglandines à effet discrètement anti-inflammatoire Synthèse de résolvines	Croissance Reproduction Synthèse de prostaglandines à effet pro inflammatoire et favorisant l'agrégation plaquettaire
Constituants des membranes cellulaires Beauté du pelage et perméabilité de la peau	

Parmi d'autres propriétés, les oméga-3 et oméga-6 sont impliqués dans la synthèse de molécules dédiées à la communication, les éicosanoïdes (TABLEAU VI). Cette synthèse s'effectue selon deux voies distinctes utilisant les mêmes enzymes, la cyclooxygénase (COX) et la lipoxygénase (LOX). Le principal responsable de la formation d'éicosanoïdes est l'acide arachidonique, à l'origine notamment de prostaglandine PGE2, de thromboxane TXA2 et de leucotriène LTB4, qui possèdent des effets majoritairement pro inflammatoires et pro aggrégants plaquettaires (FIGURE 10). Les oméga-3 à longue chaîne, EPA et DHA, entrent en compétition avec l'acide arachidonique, et leur transformation via les enzymes COX et LOX génère quant à elle des prostaglandines PGE3 et du thromboxane TXA3. Plus que la tendance discrètement anti-inflammatoire de ces molécules, c'est l'inhibition de la transformation de l'acide arachidonique en éicosanoïdes pro inflammatoire qui justifie les propriétés anti-inflammatoires attribuées aux oméga-3.

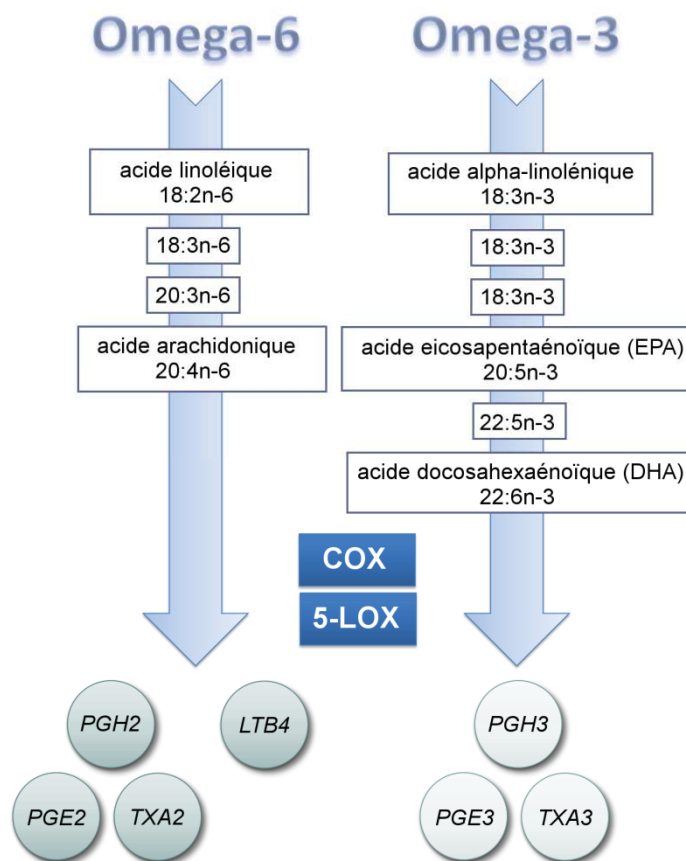


FIGURE 10 : Acides gras essentiels et synthèse des médiateurs de l'inflammation, d'après (Simopoulos, 2010) et (Murray and Harper, 2012)

C'est sur cette théorie que repose la notion de ratio oméga-6/oméga-3 : plus le ratio est faible et plus la synthèse de médiateurs pro inflammatoire est inhibée. Le ratio oméga-6/oméga-3 recommandé par le NRC est compris entre 2,6:1 et 26:1 pour un animal en bonne santé. Chez le chien et le chat sain, un ratio oméga-6/oméga-3 proche de 5:1 est généralement conseillé (Hand et al., 2010). Cependant, l'utilisation du ratio oméga-6/oméga-3, initialement considérée comme un moyen fiable d'illustrer les effets positifs ou négatifs de ces molécules, est actuellement remise en question. En effet, des études récentes ont mis en lumière les propriétés anti-inflammatoires de certains oméga-6. L'acide linoléique, chef de file des oméga-6, et l'acide arachidonique auraient en réalité des effets plus bénéfiques que négatifs (Harris, 2018). De plus, les propriétés des différents oméga-3 ne sont pas équivalentes. En particulier, les oméga-3 à chaîne longue sont les oméga-3 les plus actifs.

Initialement, le rôle anti-inflammatoire des oméga-3 à chaîne longue a été mis en évidence dans le cadre de l'arthrose et des inflammations du cartilage, et attribué pleinement à leur entrée en compétition avec les oméga-6 dans la synthèse des éicosanoïdes (Hand et al., 2010). Chez l'Homme comme chez le chien ou le chat, la

complémentation en acides gras oméga-3 à chaîne longue semble tout aussi prometteuse que l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans de nombreux syndromes inflammatoires, et pourrait leur être substitué lors d'affection intercurrente interdisant l'utilisation des AINS comme une insuffisance rénale chronique, d'effets secondaires ou d'une toxicité cumulative avec d'autres agents de chimiothérapie (Pang et al., 2014) (Withrow et al., 2013). Plus récemment, d'autres propriétés des oméga-3 à longue chaîne ont été mises en évidence. Ils diminueraient la production d'IL-1, d'IL-6 et de TNF α , cytokines inductrices de COX-2, et auraient également une action directe sur l'expression de COX-2. Par ailleurs, EPA et DHA sont responsables de la synthèse des petites molécules aux propriétés anti-inflammatoires appelées résolvines, dont la découverte est relativement récente et le rôle encore mal connu (Massaro et al., 2006). La plus importante est la résolvine E, capable de réguler la production d'IL-12 ou encore la migration des cellules dendritiques. La résolvine D agit comme un inhibiteur du TNF α et limite la migration des leucocytes vers les sites inflammatoires (Hand et al., 2010)(Fradet et al., 2009). L'acide alpha-linolénique serait également capable d'inhiber le fonctionnement de COX-2, de manière bien plus modeste (Calder, 2006). D'autres propriétés des oméga-3, comme l'amélioration de la fonction immune et de l'insulinorésistance, pourraient être bénéfiques au patient atteint de cancer. Des effets régulateurs de l'acidose lactique ont également pu être ponctuellement rapportés chez le cochon d'inde, ainsi que chez le chien atteint de lymphome, lors de leur utilisation conjointe avec de l'arginine (Ogilvie et al., 2000; Pomposelli et al., 1991).

Les oméga-3, et tout particulièrement l'EPA et le DHA, possèdent également des effets antitumoraux directs, capables d'impacter le cycle cellulaire et de provoquer l'apoptose de cellules cancéreuses. *In vivo* comme *in vitro*, ils sensibilisent les cellules tumorales aux agents anticancéreux. Les oméga-3 à chaîne longue et leurs produits de peroxydation seraient particulièrement cytotoxiques pour les cellules cancéreuses (Esterbauer, 1993). Plusieurs expériences *in vivo* et *in vitro* ont montré que les déficits de mécanismes de défense antioxydants de la cellule cancéreuse la rendent particulièrement sensible à ces composés (Finstad et al., 1998; Hawkins et al., 1998; Nøding et al., 1998; Ramesh and Das, 1998). Enfin, la modification de la composition des membranes lipidiques des cellules tumorales, altère leur fluidité et leurs voies de communication (Zalba and ten Hagen, 2017). Les résultats des études cliniques chez l'Homme restent variables. Par exemple, une étude menée chez 453 patients atteints de cancer colorectal de stade II suivis durant 24 mois post diagnostic n'a montré aucune amélioration de la durée de survie des patients lors d'utilisation d'huile de poisson. En revanche, la mobilité et la qualité de vie des patients était améliorée. Néanmoins, cette étude comporte des biais importants, à commencer par la teneur exacte des compléments utilisés : les patients étaient interrogés sur leur consommation d'huile de poisson, d'EPA, d'oméga-3 ou d'huile de foie de morue, mais les quantités ainsi que la qualité des compléments utilisés restaient inconnues (Lewis et al., 2015). Une autre étude, également fondée sur le remplissage de questionnaires alimentaires, fait au contraire état d'une diminution du risque de mortalité chez les patients

atteints de cancer colorectal consommant des oméga-3 d'origine marine, pour des apports journaliers >0,30 grammes par jour (Song et al., 2017). Cette diminution était proportionnelle aux apports en oméga-3 d'origine marine rapportés par les patients. A contrario, une étude menée chez 25 patientes atteintes de cancer du sein métastasé traité par chimiothérapie (cyclophosphamide, fluorouracil, épirubicine) a pu mettre en évidence une nette amélioration de la survie globale chez les patientes recevant 1,8g de DHA par jour (à l'exception du jour de la chimiothérapie). Chez ces patientes, la médiane de survie était de 34 mois, contre 18 mois pour le groupe contrôle. La vitesse de progression de la maladie était également ralentie, négativement corrélée avec le taux plasmatique de DHA des patientes (Bougnoux et al., 2009).

Chez les patients atteints de cancer, les perturbations du métabolisme lipidique tumoral, exposées dans la partie 1, conduisent à une déplétion des taux plasmatiques et tissulaires en oméga-3, qui peuvent parfois être réduits de moitié (Murphy et al., 2012). Ces faibles taux d'oméga-3, reliés à la perte de tissu adipeux et musculaire squelettique, ont pu être corrélés avec une mauvaise réponse au traitement et une médiane de survie réduite (Murphy et al., 2010). De nombreuses études cliniques ont montré qu'une complémentation en oméga-3 de 2 grammes par jour ou plus, en association avec un traitement conventionnel, permettait de limiter le développement de la cachexie et d'améliorer la qualité de vie des patients, quoique certains essais cliniques de phase III n'aient pas montré de réel bénéfice en termes de maintien du poids et de la masse sèche (Fearon et al., 2006, 2003; Jatoi et al., 2004). Ces essais cliniques aux résultats peu probants présentaient cependant de nombreux biais : patients présentant une cachexie très avancée et des cancers de stade également avancés, défaut d'observance ou encore méthodes de mesure de masse sèche imprécises. Une étude plus récente, menée chez 40 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules recevant une chimiothérapie, a cherché à s'affranchir au mieux de ces biais, notamment par l'utilisation de la tomодensitométrie pour mesurer la masse sèche des patients (Murphy et al., 2011). Dans cette étude, le poids de 69% des patients recevant 2g d'EPA par jour est resté stable ou a augmenté (0-6,7kg) durant la chimiothérapie, contre 29% des patients n'en recevant pas (0-4,6kg). 69% des patients recevant de l'EPA ont maintenu ou gagné de la masse musculaire, contre 29% des patients n'en recevant pas. La quantité de tissu adipeux intermusculaire, corrélé dans d'autres études avec le risque de mortalité, a également été diminué parmi les patients recevant de l'EPA, tandis qu'il augmentait chez les autres (-16,4% contre +9,5%) (Perkisas et al., 2017). Une corrélation linéaire a pu être établie entre le taux plasmatique d'EPA et la perte de masse musculaire des patients.

Les AGEPI ne permettent pas seulement d'améliorer la réponse au traitement cytotoxique, mais aussi d'en diminuer les effets secondaires. Un essai randomisé contrôlé a évalué durant 2 mois le statut inflammatoire de patients atteints de cancer recevant des oméga-3 à longue chaîne. Les patients, atteints de cancer du poumon non à petites cellules de stade avancé non métastasé mais inopérable, recevaient en plus d'un traitement de

chimiothérapie (gemcitabine et cisplatine) 4 gélules contenant 510mg d'EPA et 340mg de DHA par jour, tandis que le groupe témoin recevait 4 gélules de 850mg d'huile d'olive par jour. Au cours des 2 mois de traitement, les taux de CRP, PGE2, TNF α , IL-6 des 13 patients recevant des AGEPI étaient significativement diminués en comparaison avec les patients recevant le placebo (Finocchiaro et al., 2012). Plusieurs études *in vitro* comme *in vivo* mettent en lumière le rôle protecteur d'une complémentation en EPA et DHA face aux rayonnements ionisants. Une étude contrôlée menée chez 12 chiens atteints de carcinome nasal s'est intéressée à l'impact d'une complémentation à base d'huile de menhaden sur les effets pro inflammatoires de la radiothérapie (R. A. Hansen et al., 2011). Le régime alimentaire étudié apportait 9% d'énergie sous forme d'EPA et de DHA, contre 1% dans le groupe contrôle. A leur inclusion dans l'étude, tous les chiens étaient exempts de cachexie, et aucun chien n'avait précédemment reçu de radiothérapie, d'AINS ou de corticoïdes. Au bout d'une semaine de complémentation, les taux plasmatiques d'EPA et DHA étaient nettement augmentés chez les 6 chiens recevant l'alimentation enrichie en huile de menhaden. Une production plus importante de médiateurs pro inflammatoires a pu être constatée dans la peau des chiens du groupe contrôle.

Des cas de vomissements et diarrhées suite à une complémentation en oméga-3 à chaîne longue ont pu être rapportés chez l'Homme (Fritsch et al., 2010). En médecine vétérinaire encore plus qu'en médecine humaine, les informations concernant la toxicité éventuelle des oméga-3 restent pauvres. Le NRC évoque un seuil maximal de tolérance de 1,1%MS de DHA et EPA chez le chien en bonne santé, et de 0,2%MS chez le chat en bonne santé. Lors de la complémentation en oméga-3, un arrière goût de poisson, des troubles gastro-intestinaux, des saignements, une altération de la fonction immunitaire, une augmentation des taux de peroxydation lipidique et une altération des métabolismes glucidique et lipidique sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez l'Homme. Une publication de 2013 alerte sur l'utilisation excessive de ces compléments alimentaires, qui pourraient également posséder de nombreuses autres répercussions négatives : perturbation du rythme cardiaque et augmentation du risque de décès lors d'angine de poitrine, sensibilité aux infections, dysbiose (Fenton et al., 2013). Seules deux études s'intéressent à la toxicité des oméga-3 chez le chien et le chat. Dans une étude menée chez le chat, l'utilisation d'un ratio oméga-6/oméga-3 de 1.3:1 a engendré une diminution de l'agrégation plaquettaire (Saker et al., 1998). Chez le chien, une étude publiée en 1996 n'a pas montré de modification des temps de coagulation par un régime alimentaire comprenant 7% MS d'oméga-3 issus d'huile de poisson (Hand et al., 2010).

Chez l'Homme, une étude a pu faire le lien entre consommation de poissons gras ou de compléments d'huile de poisson et résistance aux dérivés du platine (Daenen et al., 2015). Chez la souris, les dérivés du platine entraînent la sécrétion d'acides gras spécifiques (PIFA, platinum-induced fatty acids) capables d'inhiber l'action des cytotoxiques. Parmi eux, le 16:4n-3, retrouvé dans de nombreuses huiles de poisson, pourrait expliquer la résistance à la cisplatine parfois mise en évidence chez la souris (Roodhart et al., 2011). D'autres études

concluent en revanche à un effet synergique des oméga-3 avec le cisplatine (El-Mesery et al., 2009). En l'absence de recommandations, il semble judicieux d'interrompre la complémentation en acides gras oméga-3 à proximité des séances de chimiothérapie. Cette étude n'interdit pas l'utilisation des oméga-3 en cas de chimiothérapie mais invite les patients et cliniciens à prendre quelques précautions d'usage (Mazurak et al., 2015).

L'utilisation d'une complémentation en oméga-3 serait également susceptible de modifier la pharmacocinétique des agents de chimiothérapie. Cependant, une étude sur 23 chiens atteints de lymphome nourris à l'aide d'un aliment complétement en oméga-3 (EPA=29g/kgMS ; DHA=24g/kgMS) n'a pas montré de modification de la pharmacocinétique de la doxorubicine (Selting et al., 2006).

Dans les essais cliniques présentés chez l'Homme, les doses de complémentation en oméga-3 à longue chaîne sont généralement proches de 2g par jour, les recommandations nutritionnelles chez l'adulte en pleine santé étant de 500mg par jour avec un rapport oméga-6/oméga-3 de 5:1. Chez le chien ou le chat atteint de cancer, le ratio oméga-6/oméga-3 devrait tendre vers 1:1, en privilégiant la présence d'EPA et DHA (Hand et al., 2010). Un taux d'EPA et DHA équivalent à 1,5g/Mcal de BEE peut être conseillé. Le poisson est une source très populaire d'oméga-3, et tout particulièrement d'EPA et de DHA, tandis que les viandes ainsi que les œufs n'en contiennent que peu, voire pas (TABLEAU VII). Les huiles végétales, quoique parfois riches en oméga-3, ne contiennent pas d'AGEPI à longue chaîne, contrairement aux huiles de poisson (TABLEAU VIII). La teneur en EPA et DHA d'une huile de poisson peut être variable selon la qualité du poisson, sa méthode d'extraction et son mode de conservation ; on la choisira idéalement autour de 12% de DHA et 18% d'EPA (Hand et al., 2010).

TABLEAU VII : Teneur en acides gras de quelques sources protéiques (USDA food database)

(g/100g)	ŒUF	SAUMON	THON FRAIS	TRUITE	STEAK HACHE 25% (BŒUF)	ECHINE DE PORC	POULET
AG totaux	9,5	4,7	4,9	6,61	25	5,7	3,1
AGMI totaux	3,6	1,4	1,6	3,2	11,4	2,6	0,9
AGEPI totaux	1,9	1,1	1,4	1,5	0,6	0,6	0,7
AGS totaux	3,1	0,8	1,2	1,1	9,6	1,9	0,8
16:0	2,2	0,5	0,8	0,8	5,4	1,2	0,5
18:0	0,8	0,1	0,3	0,1	2,9	0,6	0,2
20:0	traces	traces	NR	NR	traces	NR	NR
16:1	0,2	0,1	0,2	0,7	0,9	0,2	0,1
18:2	traces	0,1	0,1	0,2	0,5	0,5	0,5
18:2n-6 (LA)	1,5	traces	NR	NR	NR	NR	NR
20:4n-6 (AA)	traces	traces	traces	0,2	NR	NR	NR
18:3n-3 (ALA)	traces	traces	0	NR	NR	NR	NR
20:5n-3 (EPA)	0	0,2	0,3	0,2	0	0	traces
22:6n-3 (DHA)	traces	0,5	0,9	0,5	0	0	traces

TABLEAU VIII : Teneur en acides gras de quelques huiles alimentaires (USDA food database)

(g/100g)	HUILE DE COLZA	HUILE D'OLIVE	HUILE D'ARA-CHIDE	HUILE DE COCO	HUILE DE LIN	HUILE DE SAUMON	HUILE D'AVOCAT
AG totaux	100	100	100	99	100	100	100
AGMI totaux	63,3	73,0	46,2	6,3	18,4	29,0	70,5
AGPI totaux	28,1	10,5	32	1,7	67,8	40,3	13,4
AGS totaux	7,4	13,8	16,9	82	9,0	20,0	11,6
16:0	4,3	11,3	9,5	8,6	5,1	9,8	10,9
18:0	2	2,0	2,2	2,5	3,4	4,2	0,7
20:0	0,6	0,4	1,4	traces	0,1	NR	NR
16:1	0,2	1,3	0,1	traces	traces	4,8	2,7
18:2	19	9,8	32	1,6	14,3	1,5	12,5
18:2n-6 (LA)	18,6	NR	NR	1,6	14,2	NR	NR
20:4n-6 (AA)	0	0	0	0	0	NR	NR
18:3n-3 (ALA)	9,1	NR	0	traces	53,4	NR	NR
20:5n-3 (EPA)	0	0	0	0	0	13,0	0
22:6n-3 (DHA)	0	0	0	0	0	18,2	0

Le choix de la source d'EPA et de DHA a également son importance. D'après une étude publiée en 2012, le saumon d'élevage frais constitue une source importante de DHA et EPA, compte tenu de sa forte teneur en graisse, mais son ratio oméga-6/oméga-3 est significativement augmenté par rapport au saumon sauvage (0,56 contre 0,09). L'alimentation utilisée en élevage, à base d'huiles végétales et de graines, en est la cause principale (Strobel et al., 2012). L'utilisation de saumon d'élevage permet cependant aux fabricants d'afficher des taux en EPA et DHA plus stables dans le temps, contrairement au saumon sauvage dont la composition est plus variable dans le temps (McBride et al., 2014). Le krill peut être obtenu sous forme de poudre, mais cette forme déshydratée, par conséquent pauvre en vitamines et aux macronutriments altérés, est à déconseiller. L'huile de menhaden, fréquemment conseillée avec les huiles de krill et de saumon, semble difficile d'approvisionnement (observations personnelles). L'huile de foie de morue est à déconseiller, car elle est trop riche en vitamines liposolubles et son usage sur le long terme peut mener à une toxicité (hypervitaminose A et D...). D'autres éléments peuvent entrer en ligne de compte dans le choix d'une huile de poisson, comme les problématiques actuelles liées à l'impact de l'élevage de saumon sur l'environnement et le déclin des populations sauvages, ou encore l'exposition aux métaux lourds (McGinnity et al., 2003). A l'heure actuelle, aucun cas d'intoxication aux métaux lourds via l'apport d'acides gras n'a été rapporté en médecine vétérinaire (Lenox and Bauer, 2013).

La méthode de complémentation et de conservation influe également sur la teneur en EPA et DHA des matières premières employées. En effet, les doubles liaisons des acides gras polyinsaturés les rendent particulièrement sensibles à la peroxydation ; les oméga-3 y sont extrêmement sensibles. La peroxydation lipidique est une réaction spontanée initiée en présence d'oxygène, dans les aliments tout comme dans l'organisme. Au contact de radicaux

libres, une première molécule lipidique est oxydée en radical alkyle ; l'instabilité de ce radical alkyle déclenche une réaction en chaîne qui se propage d'acide gras en acide gras. *In fine*, lorsqu'un radical initie la peroxydation, environ 25 molécules d'acides gras seraient oxydés (Cillard and Cillard, 2006). L'exposition à la lumière, à l'air ambiant ou à une température élevée altère le goût des graisses (rancissement) mais également leurs propriétés. La dégradation des AGEPI conduit à la libération de composés toxiques (peroxydes, époxydes...) et favorise en outre les isomères trans. En conformation trans, les oméga-3 et oméga-6 ne sont plus des acides gras essentiels. La peroxydation lipidique peut également engendrer une déplétion en antioxydants, comme les vitamines A, E et C, ou être responsable de l'oxydation collatérale d'acides aminés. Par exemple, un déficit en vitamine E a pu être observé chez des chiens nourris avec un régime riche en lipides, tandis que d'autres chiens nourris avec un régime riche en AGEPI présentaient des taux élevés de marqueurs de la peroxydation lipidique (Davidson et al., 1998). Un apport alimentaire élevé en AGEPI pourrait ainsi favoriser le stress oxydatif et nuire à la santé du patient. A la lueur de ces éléments, l'instauration systématique d'une complémentation en antioxydants lors de l'utilisation d'un régime riche en graisses (et particulièrement en AGEPI) pourrait être proposée. Chez l'Homme, un ratio vitamine E/AGEPI de 0,4mg/gramme a été longtemps utilisé (Harris and Embree, 1963). A l'heure actuelle, des spécialistes conseillent l'utilisation d'un ratio de 0,5mg/g d'acide linoléique, tout en considérant le degré d'insaturation des acides gras dans l'alimentation (Raederstorff et al., 2015).

Afin de limiter ce phénomène, les huiles doivent être stockées à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'air ambiant. Si l'huile est apportée directement dans l'alimentation, elle ne doit pas être ajoutée avant la cuisson, au risque de détruire les oméga-3 qui sont thermolabiles (Schneedorferová et al., 2015). L'utilisation de capsules est généralement préférable (TABLEAU IX). Afin d'éviter les carences, un régime alimentaire riche en oméga-3 nécessite d'augmenter les doses d'antioxydants tels que la vitamine E. Les dates de conservation, souvent courtes, doivent être vérifiées avant achat. De la vitamine E est parfois ajoutée aux huiles commercialisées sous forme de bouteille ou de capsules, dans le but de limiter la peroxydation lipidique. Cependant l'étude du mécanisme d'action de cette vitamine, présenté par la suite, interroge sur les capacités antioxydantes de la vitamine E dans un système clos. Son utilisation en tant que conservateur dans des aliments pour chien s'est avérée médiocre (Gross et al., 1994). Enfin, la composition des gélules commercialisées en tant que compléments alimentaires reste indicatrice et malheureusement soumise à de nombreuses fraudes. Une étude réalisée à Hong-Kong alerte les autorités de contrôle, suite à la découverte dans des gélules étiquetées EPA 180 mg/g and DHA 120 mg/g de variations colossales : sur 10 échantillons analysés, la teneur en EPA variait de 39.52 mg/g à 509.16 mg/g, et celle de DHA de 35.14 mg/g to 645.70 mg/g (Yi et al., 2014). Aucune relation entre le prix et la qualité des gélules n'a été établie, et le choix d'un fournisseur de confiance reste primordial.

TABLEAU IX : Teneur pour 1000mg d'huile en AGEPI et prix de quelques huiles facilement disponibles sur le marché français
Informations fabricants. Le coût de chaque huile a été évalué à partir des prix proposés sur les sites de commande en ligne au 20/02/2018).

	Huile de krill (Neptune NKO®)	Huile de krill (Atavik®)	Huile de poissons Omegabiane EPA (Pileje®)	Huile de saumon Opticoat (Oropharma®)	Huile de saumon sauvage (Grizzly®)	Huile de saumon sauvage (Nutrivet®)
	capsules	capsules	capsules	pompe	pompe	pompe
OMEGA-3	300 mg	220 mg	325mg		29 mg	300 mg
EPA	150 mg	120 mg	180mg	5%	110 mg	98 mg
DHA	90 mg	56 mg	118mg	7%	100 mg	119 mg
OMEGA-6	15 mg	10 mg	NR	6,5%	30 mg	70 mg
Coût	0,8€/gel	0,7€/gel	0,2€/gel	21,40€/L	39,4€/L	25€/L

D) Antioxydants

1. Présentation des différents antioxydants

Les antioxydants sont des molécules capables d'éliminer ou d'inhiber la production des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS), de manière directe ou indirecte, ou encore de réguler les défenses antioxydantes. La production de ROS est un phénomène physiologique naturel, lié à la vie aérobie. Cependant ces derniers sont responsables de nombreux dommages cellulaires et doivent être rapidement neutralisés (Murray and Harper, 2012). Le système de défense de la cellule contre ces dérivés réactifs de l'oxygène est constitué de protéines et d'enzymes endogènes aux fonctions antioxydantes, ainsi que de molécules exogènes comme la vitamine C (FIGURE 11). Dans les tissus tumoraux, du fait de l'accélération du métabolisme tumoral, les ROS et leurs dérivés nitrés (Reactive Nitrogen Species, RNS) ou soufrés (Reactive Sulfur Species, RSS) sont produits en quantité anormalement élevée. Le stress oxydatif engendré par la tumeur peut avoir deux effets inverses sur le développement de celle-ci : d'une part, les ROS facilitent les mutations et la croissance tumorale, en altérant les structures cellulaires et en modulant l'expression génique, mais ils peuvent d'autre part provoquer la mort de la cellule cancéreuse ou provoquer sa sensibilisation aux traitements cytotoxiques lorsque les mécanismes de défense de celle-ci sont saturés (Galadari et al., 2017).

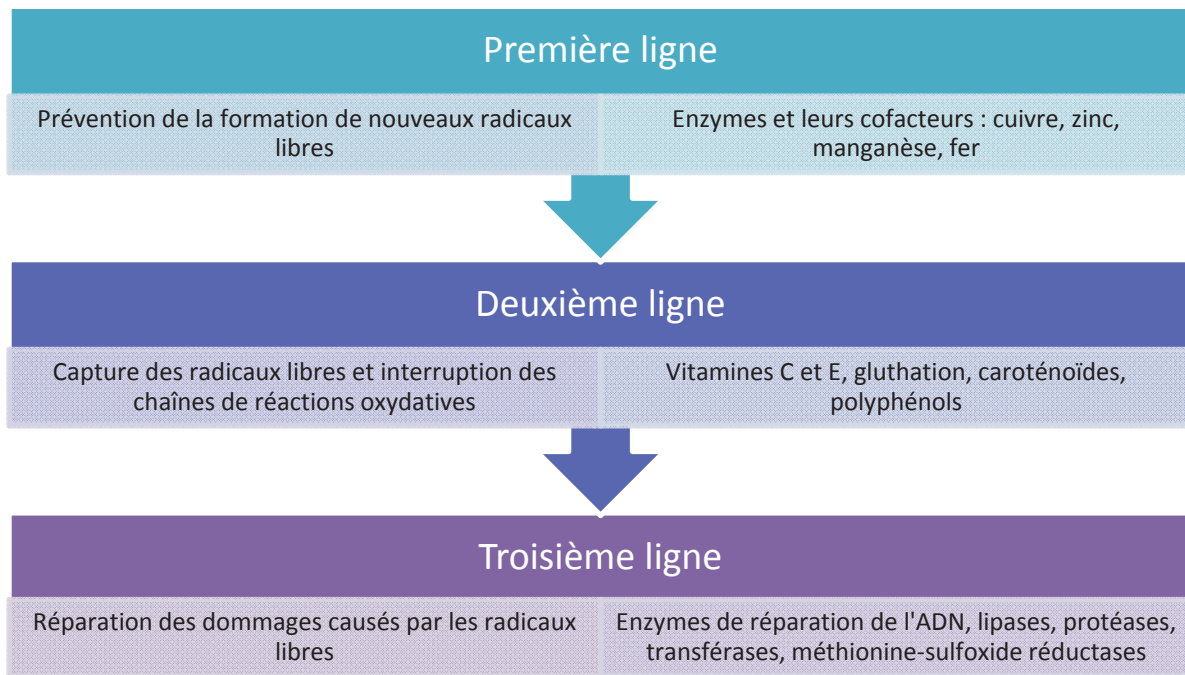


FIGURE 11 : Les différentes lignes de défense contre les dérivés réactifs de l'oxygène chez les mammifères, d'après (Mut-Salud et al., 2016)

Par ailleurs, plusieurs études ont pu montrer que le statut antioxydant des patients était clairement altéré dans de nombreux types de cancers ; la carence en vitamine C et la peroxydation des lipides sont les anomalies les plus rapportées. Des données similaires ont été obtenues chez le chien atteint de carcinome mammaire, de lymphosarcome ou de lymphome (Winter et al., 2009). Radiothérapie comme chimiothérapie altèrent également le statut antioxydant des patients, et la libération de ROS a pu être reliée à différentes toxicités de ces dernières (Chen et al., 2007; Halperin et al., 2013). L'intérêt des antioxydants dans la nutrition du patient atteint de cancer est donc questionnable, et a été fortement investigué depuis plus de 40 ans. L'alimentation joue essentiellement sur l'apport d'antioxydants exogènes, mais également sur la formation d'antioxydants endogènes via l'apport d'éléments essentiels à leur structure : sélénium, cuivre, méthionine ... Les propriétés antioxydantes de la mélatonine et de la N-acétyl-cystéine sont également à l'étude (Mut-Salud et al., 2016).

2. Vitamine C

La vitamine C a longtemps été considérée comme un nutriment « miracle ». De nos jours la complémentation en vitamine C est parmi les plus populaires, supposée bénéfique pour tous les états de stress biologique. Le pouvoir antioxydant de la vitamine C réside dans sa capacité de donneur de protons (FIGURE 12). Elle est capable d'interrompre directement la chaîne de peroxydation lipidique et de régénérer la vitamine E, en donnant une molécule stable, le déhydroascorbate.

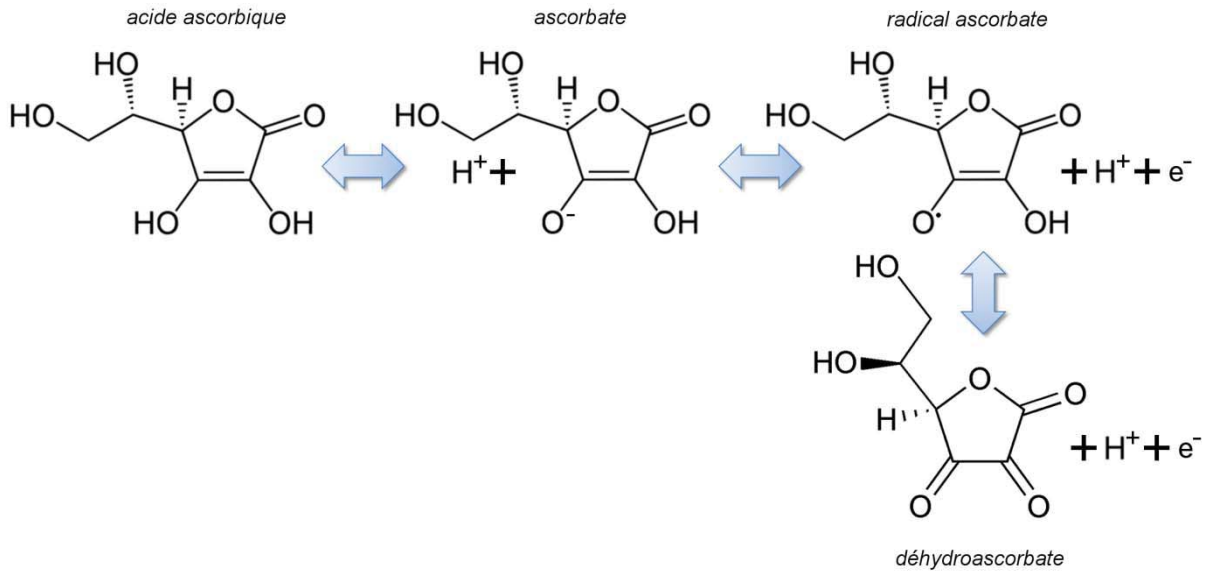


FIGURE 12 : Le mécanisme antioxydant de la vitamine C, d'après (Nimse and Pal, 2015)

La vitamine C est connue par les scientifiques pour stimuler le système immunitaire, inhiber la formation de nitrosamine et limiter la carcinogénèse. Son rôle de chémoprotecteur est attribué à ses effets protecteurs contre le stress oxydatif (Mahdavi et al., 2009).

En 1979, le double prix Nobel Linus Pauling émet dans son livre « *Vitamin C and Cancer* » l'hypothèse que des doses massives de vitamine C pourraient guérir le cancer (Cameron and Pauling, 1979). Il y fait état de deux études menées sur une centaine de patients atteints de différents cancers en stade terminal, qui, outre un traitement conventionnel, recevaient de la vitamine C par voie intraveineuse à très haute dose (10g/jour) ou par voie orale (Cameron and Pauling, 1976) (Cameron and Pauling, 1978). Les affirmations de Pauling restent très controversées mais suscitent l'intérêt du public et plusieurs études en double aveugle ont tenté de prouver l'intérêt de la vitamine C à haute dose dans le traitement des cancers. Une première étude, menée sur 150 patients atteints de cancers avancés, n'a montré aucun effet thérapeutique (Creagan et al., 1979). La seconde étude, menée sur 100 patients souffrant de cancers colorectaux, en bonne condition générale et n'ayant subi aucun autre traitement, n'a pas montré de supériorité au placebo

dans le traitement ou le ralentissement de la progression du cancer (Moertel et al., 1985). Dans chacune des études, les patients recevaient 10 000mg par jour de vitamine C par jour, par voie orale. Des études de pharmacocinétique récentes ont pu mettre en évidence que l'administration par voie orale de vitamine C ne permettait d'augmenter les taux plasmatiques que de manière modérée, contrairement à l'administration par voie intraveineuse (jusqu'à 220 μ mol/L contre 14000 μ mol/L). Pour certains auteurs, cela expliquerait en partie l'échec de ces protocoles (Chen et al., 2005).

La complémentation en vitamine C par voie orale, puisqu'elle ne parvient pas à instaurer des concentrations plasmatiques thérapeutiques, est de moins en moins étudiée. Utilisée en complément d'une chimiothérapie, avec d'autres antioxydants administrés par voie orale, elle pourrait néanmoins réduire les effets indésirables et favoriser la rémission (Pathak et al., 2005; Weijl et al., 2004). Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence une amélioration de la qualité de vie des patients atteints de cancer lorsqu'une complémentation par voie intraveineuse ou orale en vitamine C était instaurée (Vollbracht et al., 2011). Plusieurs essais cliniques ont montré une réduction des effets secondaires de différents traitements de chimiothérapie, ainsi qu'une possible synergie avec les agents de chimiothérapie.

Plus récemment, des études se sont intéressées chez l'Homme à l'effet synergique supposé de la complémentation en vitamine C avec la chimiothérapie. Une revue systématique récente rapporte les effets de l'utilisation intraveineuse de vitamine C en complément d'une chimiothérapie (Nauman et al., 2018). Sur 23 essais cliniques retenus (soit 185 patients), 22 étaient des études à un seul bras, contre un seul essai randomisé. Les doses employées dans ces études étaient soit d'environ 1000mg/jour par voie intraveineuse, permettant d'obtenir un taux plasmatique très supérieur au taux plasmatique maximal obtenu par voie orale, soit d'environ 100g/jour par voie intraveineuse, permettant d'obtenir des concentrations de 20 mM environ. Dans l'essai randomisé mentionné, les patientes atteintes de cancer ovarien reçurent une injection intraveineuse de vitamine C 2 fois par semaine pendant 12 mois, associée durant les 6 premiers mois à une chimiothérapie à base de paclitaxel et de carboplatine (Ma et al., 2014). La survie sans progression était supérieure de 8,5 mois chez les patientes recevant une complémentation en vitamine C, en comparaison avec celles n'en recevant pas. La survie globale semblait également améliorée. D'autres essais cliniques s'intéressant à l'effet conjoint de la vitamine C et d'agents cytotoxiques sont actuellement planifiés ou en cours (Nauman et al., 2018). Si l'utilisation de vitamine C à haute dose par voie intraveineuse en tant que seul agent de chimiothérapie seule a été abandonnée, les cas rapportés de quelques patients ayant refusé les traitements classiques laissent encore planer le doute sur l'intérêt thérapeutique de la vitamine C à très haute dose en l'absence de traitement cytotoxique conventionnel (Padayatty, 2006).

Les résultats des différentes études présentées restent discrets et insuffisants pour conseiller une complémentation en vitamine C en cas de cancer. De plus, les résultats obtenus chez l'Homme ne sont pas transposables chez le chien ou le chat. Contrairement à

l'Homme, chien et chat sont capables de synthétiser *de novo* la vitamine C. Chez l'Homme, des apports de vitamine C supérieurs à 2000mg/jour augmentent l'excrétion urinaire d'oxalates et le risque de formation de calculs. Chez le chat, une diminution de pH a été observée lors de complémentation en vitamine C à 0, 200, 400 ou 1000mg/jour. Dans cette espèce, les apports de vitamine C équivalents à 2mg/kg n'ont pas augmenté le risque de calculs d'oxalates. De plus, des apports excessifs en vitamine C pourraient posséder des effets prooxydants et favoriser la peroxydation lipidique.

3. Vitamine E

La vitamine E, ou α -tocophérol, et ses différents isomères (γ -tocophérol, δ -tocophérol...) sont très efficaces pour limiter la peroxydation des lipides *in vivo*. L'activité biologique des différents tocophérols est exprimée en UI, chaque UI représentant l'activité d'1mg d' α -tocophérol. Du fait de sa lipophilie la vitamine E s'incorpore dans les membranes cellulaires où elle est directement capable d'interrompre les chaînes de peroxydation lipidique. Le radical tocophéryle obtenu est relativement stable et n'initie pas de nouvelle réaction. Son activité sur les ROS est moindre (Nimse and Pal, 2015).

Si des propriétés pro apoptotiques et antiprolifératives des tocophérols ont pu être mises en évidence *in vitro*, l'intérêt *in vivo* d'une complémentation en tocophérols est beaucoup plus incertain (Constantinou et al., 2008). En effet, tout comme celles de la vitamine C, la concentration plasmatique en vitamine E est fortement régulée par le système hépatique et reste dans un gamme non thérapeutique lors de complémentation par voie orale (Neuzil, 2003). L'utilisation de la vitamine E par voie intraveineuse a été moins étudiée, principalement chez les nouveau-nés prématurés, afin de prévenir différentes complications de la naissance avant terme, comme l'anémie ou les hémorragies intracrâniennes. Les résultats des différentes études sont restés décevants et des effets indésirables graves ont pu être rapportés, tels qu'une augmentation du risque de sepsis, des hémorragies rétinienne ou une entérocolite nécrosante (Brion et al., 2003). La vitamine E a également été utilisée de manière anecdotique en chirurgie cardiaque afin de limiter les lésions de reperfusion, sans plus de résultats (Lassnigg et al., 2003).

Différents dérivés synthétiques de la vitamine E, comme le A-tocophéryl succinate (A-TOS) possèdent des propriétés pro apoptotiques actuellement à l'étude. Leur mode d'action sur les cellules tumorales est encore mal connu. A-TOS déstabiliserait les membranes mitochondriales et lysosomales, perturberait plusieurs voies signalétiques comme celles du VEGF, et aurait également un rôle immunostimulant (Neuzil, 2003).

Chez l'Homme, une dose maximale de 1000mg par jour a pu être conseillée. Ses effets sur la carcinogénèse, le cancer, les maladies cardiovasculaires ou endocriniennes restent incertains, et probablement dose dépendant. Les effets secondaires d'une complémentation par voie orale sont rares, et consistent principalement en des troubles de la coagulation chez des patients sous anticoagulants ou carencés en vitamine K (Bell and

Grochoski, 2008). La complémentation par voie orale en vitamine E à des doses supranutritionnelles reste déconseillée.

4. Sélénium

Le sélénium est un constituant de nombreuses enzymes telles que la glutathion peroxydase (GPx) et la thiorédoxine réductase (TRx) ou la superoxyde dysmutase (SOD), qui sont les principaux antioxydants intracellulaires. La GPx est une sélénoprotéine contenant 4 atomes de sélénium, localisée dans le cytoplasme des cellules ainsi que dans le milieu extracellulaire. Elle participe efficacement à la capture de ROS et des lipides peroxydés (Nimse and Pal, 2015).

Le sélénium est l'un des minéraux traces les plus étudiés, notamment dans le domaine de la recherche en oncologie. Si beaucoup d'études ont confirmé ses propriétés anti-carcinogènes à dose recommandée, une revue systématique de la Cochrane Collaboration, effectuée en 2011 puis reprise en 2014, indique qu'il n'existe pas de preuves fiables qu'une complémentation en sélénium pouvait prévenir le cancer chez l'Homme (Dennert et al., 2011). Au contraire, l'utilisation d'une dose supranutritionnelle pourrait promouvoir la carcinogénèse.

Peu d'études portent sur la complémentation en sélénium en cas de cancer avéré. Dans le cas de certains cancers, la concentration plasmatique circulante de sélénium semble diminuée. Une étude menée sur 48 hommes souffrant de tumeur prostatique a associé complémentation de 800µg/j avec une augmentation significative du Prostate-Specific-Antigen (PSA), utilisé comme marqueur de vélocité tumorale. D'après une étude rétrospective sur 965 décès, une complémentation en sélénium de 140 µg/jour ou plus augmenterait chez l'Homme la mortalité en cas de tumeur prostatique non métastasée (risque=2,6) (Kenfield et al., 2014).

D'autres études proposent en revanche le sélénium comme agent protecteur des tissus sains lors de thérapie conventionnelle. Sans pour autant diminuer l'efficacité des cytotoxiques, il permettrait de diminuer la fréquence des nausées, ou encore d'améliorer la leucopénie et l'anémie. Certaines études ont pu mettre en évidence une synergie entre des doses supranutritionnelles de sélénium et certains agents de chimiothérapie, tandis que d'autres n'ont pas montré d'effet significatif (Evans & al., 2017). Un essai clinique sur 40 personnes atteintes de lymphome non-Hodgkinien a rapporté une meilleure réponse (60% contre 40%) à la chimiothérapie à base de cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et prednisone chez 20 patients recevant une haute dose de sélénium par voie orale (200 µg/kg/jour) durant les 3 à 7 jours suivant les séances de chimiothérapie (Asfour et al., 2009). A l'heure actuelle nous ne bénéficions pas de preuves suffisantes de l'intérêt de la complémentation par voie orale en sélénium dans le traitement du cancer, et ses interactions avec les traitements conventionnels restent à préciser.

Ce minéral continue de susciter beaucoup d'interrogations, notamment dans son utilisation sous forme de nanoparticules (SeNP) de 10 à 100nm. Cette forme diminuerait sa toxicité tout en augmentant les effets recherchés. Les SeNP peuvent être utilisées comme des nanotransporteurs de diverses molécules anticancéreuses : anisomycine, DOX, 5-FU, ruthenium polypyridyl,... Les SeNP peuvent être recouvertes de groupes complémentaires comme l'acide folique, la transferrine ou la curcumine qui augmentent la spécificité de la cible en empruntant des récepteurs surexprimés par la tumeur, permettant aux SeNP de pénétrer facilement dans les cellules tumorales et d'y délivrer la molécule associée, tout en épargnant les tissus sains. Leur emploi dans certains types de tumeurs semble prometteur (Chhabria & al., 2016).

5. Zinc

Le zinc est un élément majeur de nombreux procédés physiologiques : métabolisme des acides nucléiques, des glucides, des protéines, mais aussi immunocompétence et réparation cellulaire comme tissulaire. Il agit principalement comme cofacteur enzymatique. (Mut-Salud et al., 2016). Le zinc, tout comme le sélénium ou le manganèse, est un cofacteur enzymatique de la SOD, une métalloprotéine située dans le cytosol et la mitochondrie (Nimse and Pal, 2015). La concentration plasmatique, tissulaire et cellulaire du zinc est soumise à une régulation stricte qui rend improbable toute intoxication, sauf ingestion accidentelle de compléments alimentaires (Costello and Franklin, 2012).

Chez l'Homme, une diminution parfois drastique du taux physiologique de zinc a pu être constatée dans certains tissus tumoraux issus de tumeurs prostatiques, de cancers du sein, de carcinomes hépatocellulaires, de carcinome thyroïdien ou de cancer du poumon. Une diminution du taux plasmatique de zinc a également été mise en évidence dans des cancers prostatiques, des cancers du sein, des carcinomes hépatocellulaires, des cancers de l'estomac, des cancers de la tête et du cou (Gumulec et al., 2014). Dans le cas des tumeurs prostatiques, cette diminution semble s'installer au cours du développement tumoral, en lien avec une sous-expression d'un transporteur au zinc ZIP-1. Certains auteurs émettent l'hypothèse que l'appauvrissement en zinc du microenvironnement tumoral favoriserait le développement tumoral. Dans cette optique, un apport de zinc aux cellules tumorales pourrait perturber la croissance des tumeurs sous-exprimant le transporteur ZIP-1 et jouer un véritable rôle d'agent cytotoxique. L'utilisation de nanoparticules, de la même façon que le sélénium, est également étudiée (Costello and Franklin, 2012).

De rares études, menées sur de petits nombres de patients, évaluent l'effet d'une complémentation par voie orale en zinc. Par exemple, une étude fait état d'une efficacité remarquable contre placebo de l'administration per os de 75mg de zinc pendant 2 mois chez 17 patients atteints de carcinomes nasopharyngés (Lin et al., 2009). Une autre étude, contre placebo effectuée en 2017 sur 10 patients atteints de cancers colorectaux évoque une

amélioration de la qualité de vie et de la fatigue dans le cadre d'un traitement de chimiothérapie (Ribeiro et al., 2017).

A ce stade de la recherche, la complémentation en zinc n'est pas recommandée, même si elle ne semble pas toxique. L'innocuité d'une complémentation en zinc sur l'efficacité d'un traitement conventionnel de chimiothérapie, radiothérapie ou autre restent également à prouver.

6. Rétinoïdes et caroténoïdes

La vitamine A (rétinol) et ses dérivés sont essentiels à de nombreux procédés comme l'embryogénèse, la vision, le système immunitaire, la différenciation cellulaire et la réparation des tissus. La vitamine A ne peut être directement synthétisée par les mammifères et est essentiellement fournie par le rétinol, le rétinyl-ester et le β -carotène présents dans l'alimentation. Seul le chat ne dispose pas de l'équipement enzymatique nécessaire à l'utilisation de provitamines A tels que le β -carotène. Dans l'industrie agro-alimentaire, la vitamine A désigne l'ensemble des composés résultant en une activité biologique de rétinol. Cette activité biologique est exprimée en UI (Hand et al., 2010).

Les rétinoïdes, et notamment la vitamine A, font partie des principaux nutriments étudiés en cancérologie. De nombreuses études ont pu montrer que les rétinoïdes étaient capables de réguler la croissance, la différenciation et l'apoptose des cellules tumorales. Leurs propriétés thérapeutiques reposeraient sur l'induction d'une différenciation des cellules tumorales (Chlapek et al., 2018). L'efficacité des rétinoïdes, seuls ou en association, est avérée. Ils sont de manière courante utilisés dans le traitement de leucémie aiguë promyélocytaire et proposés dans le cadre d'essais cliniques sur les neuroblastomes pédiatriques de haut risque ou récidivants. De manière générale, les tumeurs émergeant du tissu épithélial, dont la croissance et la différenciation sont physiologiquement régulées par les rétinoïdes, font également partie des cibles potentielles des rétinoïdes. Leur utilisation est rapportée chez l'Homme dans le cadre des mélanomes, des hépatomes, des carcinomes pulmonaires, du cancer du sein ou de la prostate (Chen et al., 2014; Withrow et al., 2013). Le rétinoïde utilisé, les profils d'expression des différents récepteurs et l'ensemble des enzymes impliquées dans le métabolisme des rétinoïdes conditionnent la réponse d'un tissu aux rétinoïdes (Giguère, 1994).

La trétinoïne, rétinoïde naturel également appelé acide tout-trans rétinoïque (ATRA), est commercialisée sous le nom de Vesanoid[®], et est indiquée pour l'induction de rémissions en cas de leucémie aiguë promyélocytaire. Utilisée seule elle induit une première rémission de courte durée, et son association avec la chimiothérapie augmente la durée de survie et réduit le risque de rechute en comparaison à la chimiothérapie seule. L'un des modes d'action proposés de la trétinoïne serait l'induction de la différenciation des promyéloblastes immatures en granulocytes matures ; par ce biais, la trétinoïne pourrait permettre de restaurer l'hématopoïèse et d'induire une rémission (Siddikuzzaman et al., 2011). La

trétinoïne a pu être utilisée dans le traitement de carcinomes ovariens, de carcinomes vésicaux, ou de sarcomes de Kaposi (Siddikuzzaman et al., 2011).

L'isotrétinoïne, dérivé synthétique de la trétinoïne est de plus en plus utilisée dans le traitement des neuroblastomes pédiatriques de haut risque ou récidivants. Administrée en complément d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie, elle permet de réduire de manière significative le risque de récurrence (Pinto et al., 2018).

Le bexarotène, rétinoïde sélectif des récepteurs X des rétinoïdes, est commercialisé sous le nom de Targretin® dans le cadre du traitement du lymphome cutané de type T (LTC), sous la forme orale en Europe mais également sous forme de gel cutané aux Etats-Unis. Dans les études précliniques, le bexarotène entraînait chez certains animaux une régression tumorale et empêchait l'induction tumorale dans d'autres. Lors des essais cliniques, d'après le laboratoire, une réponse a été observée chez 51% des patients atteints de LTC, la réponse étant complète chez 7% des patients. Des chiffres similaires ont pu être obtenus par la suite dans d'autres études (Abbott et al., 2009). En cas d'application cutanée, une réponse est observée en moins d'un mois dans presque 50% des cas de LTC débutant, sans autre effet secondaire qu'une irritation (Breneman et al., 2002).

Une étude publiée dans le JAVMA en 1993 évoque l'utilisation d'isotrétinoïne et d'étrétinate, des rétinoïdes de synthèse initialement formulés pour le traitement de l'acné chez l'Homme, chez 10 chiens atteints de tumeurs cutanées bénignes et 12 chiens atteints de lymphome cutané. Une régression de la tumeur a été observée pour 7 des tumeurs bénignes, et une rémission a pu être obtenue chez 6 des 14 chiens atteints de lymphome cutané (White et al., 1993). Compte tenu du manque de recul concernant l'utilisation des rétinoïdes dans cette indication, la chimiothérapie à base de prednisolone et de lomustine reste le protocole le plus utilisé (Withrow et al., 2013). Une étude vétérinaire récente, menée sur 37 chiens atteints de carcinome thyroïdien répartis en trois groupes, suggère qu'un traitement à base d'isotrétinoïne 9-cis en complément d'une chirurgie augmenterait de manière significative le taux de survie et la période de rémission en comparaison avec un traitement à base de doxorubicine (Castillo et al., 2016). Chez le chien, des études in vitro montrent que les rétinoïdes pourraient également être intéressants dans le cadre des mastocytomes cutanés canins et des lymphomes multicentriques (de Mello Souza et al., 2014; Pinello et al., 2009).

Si l'efficacité de certains rétinoïdes est avérée, les effets secondaires sont très fréquents. La forme topique, en utilisation cutanée ou dans la cavité buccale, permet de limiter les effets indésirables systémiques (Chau et al., 2017). Cependant toute complémentation par voie orale en rétinoïdes est susceptible de conduire à l'apparition d'une hypervitaminose A. Par exemple, l'utilisation du Vesanoïd® aux doses recommandées est fréquemment responsable de signes d'hypervitaminose A : céphalées, nausées, vomissements, symptômes cutané-muqueux. Un syndrome de l'acide rétinoïque est également fréquemment rapporté, s'exprimant par de la fièvre, une dyspnée, une détresse respiratoire aiguë, des infiltrats pulmonaires, un épanchement pleural et péricardique, une

hypotension, un œdème, une prise de poids, ou une insuffisance rénale, hépatique et multiorganique. Le syndrome de l'acide rétinoïque concernerait jusqu'à 25% des patients comme mentionné sur l'autorisation de mise sur le marché du médicament. L'emploi de rétinoïdes par voie orale chez le chien a également été responsable de nombreux effets secondaires (White et al., 1993). Outre l'Homme et le chien, les conséquences cliniques de l'hypervitaminose A et sa tératogénicité ont été décrites dans de nombreuses espèces. Elle conduit à des perturbations du métabolisme calcique, responsables de malformations osseuses et des fractures spontanées, ainsi qu'à une hypocoagulabilité sanguine. Une anorexie, un retard de croissance, une perte de poids, des anomalies de la peau, une entérite ou une anémie peuvent également être observés. L'hypothyroïdie, assez fréquente chez l'Homme, n'est pas décrite chez le chien (Breneman et al., 2002).

Par ailleurs, différents essais cliniques ont mis en évidence une efficacité très limitée des rétinoïdes dans le cadre de certains cancers, et notamment les tumeurs prostatiques (Chlapek et al., 2018). Plusieurs mécanismes sont proposés pour expliquer cette résistance aux rétinoïdes, comme une sous-expression des récepteurs aux rétinoïdes ou une perturbation du métabolisme et du transport des rétinoïdes. En effet, la plupart des effets des rétinoïdes est médiée par des récepteurs intranucléaires, les récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR) et les récepteurs X des rétinoïdes (RXR), chaque catégorie de récepteurs aux rétinoïdes possédant différents sous-types. Chez l'Homme, une sous-expression de RAR et RXR a été mise en évidence dans certains types de cancers, comme le cancer du poumon non à petites cellules. Cette sous-expression des récepteurs aux rétinoïdes, médiée par des mécanismes épigénétiques, serait impliquée dans le processus de carcinogénèse, et a pu être associée à une durée de survie plus faible de certains patients (Bérard et al., 1996; Lee et al., 2010). Une diminution du taux plasmatique d'acide rétinoïque a également été observée chez les patients atteints de ce type de cancer suggérant l'existence d'une carence ou d'une perturbation du métabolisme des rétinoïdes (Moulas et al., 2006).

Afin d'outrepasser l'inactivation épigénétique des récepteurs aux rétinoïdes dans ces tumeurs résistantes, l'utilisation d'inhibiteurs de l'histone désacétylase en combinaison avec les rétinoïdes a été proposée et est actuellement à l'étude (Pili et al., 2012). Une autre piste étudiée est celle des inhibiteurs du métabolisme des rétinoïdes, les RAMBAs (Retinoic Acid Metabolism Blocking Agents). Les recherches actuelles visent à utiliser un inhibiteur plus spécifique du cytochrome CYP26A1 qui semble être le cytochrome le plus impliqué dans le métabolisme des rétinoïdes, et à déterminer la pharmacocinétique des rétinoïdes en association avec les RAMBAs (Jing et al., 2017). Les molécules concernées sont des inhibiteurs du cytochrome p450 CYP comme le liarozole fumarate, qui est le plus étudié, ou encore l'itraconazole, la chlorpromazine, ou la furazolidone (Ahmad, 2011).

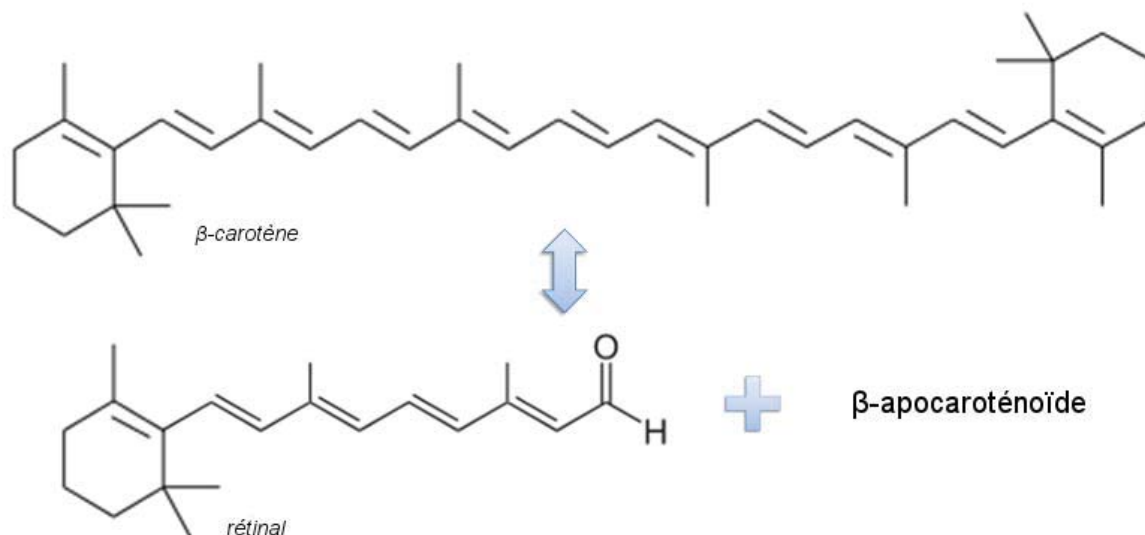


FIGURE 13 : Le clivage enzymatique du β -carotène en rétinal : illustration de l'activité provitamine A du β -carotène, d'après (Harrison and de la Seña's, 2015)

Les caroténoïdes se distinguent des rétinoïdes par la présence d'un second cycle en C6 disposé à l'extrémité de la longue chaîne carboné des rétinoïdes. Les caroténoïdes jouent le rôle de pigments dans les végétaux, où ils se concentrent de manière variable selon la localisation, le degré de maturation, les conditions hygrothermiques. Dans le monde animal, outre leur rôle de précurseurs de vitamine A, ils auraient également des propriétés antioxydantes. Seuls 10% environ des rétinoïdes sont des précurseurs de vitamine A, comme l' α -carotène, le β -carotène ou la β -cryptoxanthine. Chez l'Homme, une mole de β -carotène engendre la formation de 2 moles de rétinal (Harrison and de la Seña's, 2015).

Le β -carotène ainsi que les autres précurseurs de vitamine A ne possèdent pas la même toxicité que la vitamine A. Chez le rat, le chien et l'Homme, l'administration de doses supranutritionnelles de β -carotène n'a pas engendré d'effets secondaires, à l'exception d'une coloration réversible de la peau. Des doses allant jusqu'à 1000mg/kg/jour chez le rat et 180mg/jour chez l'Homme sont rapportées. Chez l'Homme, les taux plasmatiques de β -carotène étaient drastiquement augmentés chez les sujets recevant durant 10 semaines 180mg/jour de β -carotène, en comparaison avec les sujets non complémentés (640 -1,360 μ g/L contre 20-40 μ g/L) (Bendich, 1988).

Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* réalisées dans les années 1980 ont mis en évidence les propriétés antiprolifératives, proapoptotiques et immunostimulantes des caroténoïdes provitamines A ou non, ainsi que de possibles propriétés anti-carcinogènes (Peto et al., 1981). Les régimes riches en fruits et légumes semblent également posséder des propriétés anti-carcinogènes, principalement attribuées à leur teneur en vitamines et notamment en caroténoïdes. Chez l'Homme, de nombreuses études épidémiologiques suggèrent qu'une consommation élevée de fruits et légumes diminuerait jusqu'à 60% le risque de développer certains cancers. Chez le chien, une étude épidémiologique contrôlée menée aux Etats-Unis

chez 92 Scottish Terriers atteints de carcinome transitionnel de la vessie présente des résultats similaires. Dans cette étude, 38,3% des chiens recevaient également des compléments alimentaires au moins une fois par semaine (Raghavan et al., 2005).

Deux études cliniques de grande envergure publiées en 1996 dans le Journal of the National Cancer Institute, la *α-Tocopherol, β-Carotene Cancer Prevention (ATBC) Study* et le *β-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET)* ont cependant remis en question les propriétés chémopréventives des caroténoïdes (Greenwald, 2003). Ces études, réalisées sur plusieurs dizaines de milliers de fumeurs, ont montré contre toute attente que la complémentation en caroténoïdes à forte dose augmentait le risque de cancer du poumon chez ces fumeurs, de 16% (ATBC) et 28% (CARET). Dans l'étude ATBC, les caroténoïdes étaient apportés pendant plusieurs années à hauteur de 50mg d'α-tocophérol et 20mg de β-carotène par jour, tandis que dans la CARET Study, les fumeurs recevaient 30mg de β-carotène par jour en association avec de 25 000 UI de rétinol. Pour certains auteurs, l'augmentation du nombre de cancers aurait pu être encore plus marquée dans la CARET Study si les patients n'avaient pas également reçu de la vitamine E (Bell and Grochoski, 2008). Parmi les éléments évoqués pour expliquer ces résultats, l'effet antioxydant des caroténoïdes, à haute dose, pourrait être responsable d'un effet pro-oxydant et carcinogène.

Au contraire, d'autres études contrôlées récentes ont pu montrer des propriétés chémopréventives du β-carotène, comme par exemple la *SU.VI.MAX Study (Supplementation en Vitamines et Minéraux Antioxydants Study)*, où le β-carotène a été testé à 6mg/jour en association avec 120mg de vitamine C, 30mg de vitamine E, 20mg de zinc. Cette association permettrait de réduire le risque de cancer de la prostate chez l'homme (RR=0,69). Le rôle précis de chaque élément dans cette réduction reste à préciser (Herberg et al., 2004).

Aucune étude ne fait état de l'utilisation des caroténoïdes après diagnostic d'un cancer. Dans une étude chez la femme, le taux circulant plasmatique de caroténoïdes, marqueur de la consommation de fruits et légumes, a pu être associé avec un taux de récurrence plus faible chez des femmes précédemment traitées pour un cancer du sein (Yeum et al., 1996). Dans cette étude, 11% des 1150 femmes consommaient des compléments alimentaires à base de caroténoïdes. Une étude menée chez l'Homme sur des tumeurs prostatiques a pu établir un lien entre consommation de sauce tomate et risque réduit de progression tumorale (Chan et al., 2006). Les informations délivrées par ces études restent très limitées.

Chez l'Homme, peu de recommandations concernant l'apport quotidien de chez les patients atteints de cancer ont été émises. La consommation de fruits et légumes colorés est conseillée par les oncologues. Il est conseillé de les consommer crus, cuits, frais, congelés, secs ou même en conserve, afin de minimiser l'impact de chaque mode de préparation sur la biodisponibilité des nutriments (Doyle et al., 2006). Chez le chien et le chat, aucune recommandation particulière n'a été émise, mais la complémentation en caroténoïdes n'est pas conseillée en l'absence de plus d'informations.

7. Cuivre

Le cuivre joue essentiellement le rôle de cofacteur enzymatique. La cytochrome C oxydase fait partie des nombreuses enzymes utilisant le cuivre comme cofacteur ; également appelée complexe IV de la chaîne respiratoire, elle est un maillon clef du métabolisme oxydatif. La SOD, mentionnée précédemment, utilise également le cuivre comme cofacteur (Murray and Harper, 2012).

Au début du XXe siècle, bien avant l'utilisation des moutardes azotées et des antifolates, certains scientifiques s'intéressent de près au rôle des métalloprotéines dans le développement du cancer, et à l'utilisation des métaux comme agents de chimiothérapie. Parmi eux le cuivre apparaît particulièrement prometteur, capable d'inhiber la carcinogénèse et de réduire le volume tumoral lors de la réalisation d'injections intratumorales, intraveineuses ou sous-cutanées (Marcus, 2018). En 1912, le Dr Gaube du Gers, médecin français, vante les mérites de son médicament la « Cuprase », un colloïde de cuivre utilisé en injection intratumorale, dans ce qu'il nomme la « décancérisation ».

*« J'ai fait, ce matin, une injection à mon trente-troisième malade, atteint d'un cancer de la région de la gorge et de la base du crâne (inégalité de la pupille). Tous les cas sont graves à divers degrés ; pour quelques-uns je ne compte que sur des survies, d'autres sont guéris, d'autres marchent vers la guérison ; chez **tous**, le traitement a arrêté la marche du cancer et donné, conséquemment, une survie moins pénible chez les malheureux que l'étendue et la profondeur des lésions rendent incurables ».*

Dr Gaube du Gers, dans « Le Journal » du 05 mars 1912 (Source : BNF)

Les travaux du Dr Gaube de Gers suscitent cependant peu d'intérêt de la part du corps médical. Léo Loeb, médecin et chercheur américain travaillant sur le même sujet, obtient plus de succès auprès de ses pairs. Dans une expérience sur un modèle murin de carcinome, il démontre que l'administration quotidienne de 0,75mg de cuivre permet de ralentir la croissance tumorale (Fleisher and Loeb, 1914). Il est cependant déçu par la perte d'efficacité progressive des injections de colloïde de cuivre, qu'il attribue au développement d'une réaction immunitaire contre le colloïde de cuivre, et perd confiance dans l'intérêt thérapeutique du cuivre (Marcus, 2018). L'utilisation de colloïdes de cuivre reste marginale et est progressivement abandonnée.

Dans les années 70, de profondes modifications des taux plasmatiques en cuivre sont mises en évidence chez les patients atteints de cancer, ce qui renforce l'intérêt pour le cuivre des chercheurs en oncologie (Askari et al., 1980). Différentes études sur des modèles de greffe présentent des résultats contradictoires, accélérant ou freinant la croissance tumorale, que l'on explique actuellement par l'absence de prise en compte de la concentration plasmatique en cuivre et en autres minéraux, du type de tumeur, de la forme

de complémentation en cuivre ou encore du moment d'initiation du traitement (Denoyer et al., 2015).

A l'heure actuelle, expériences *in vitro* comme *in vivo* contredisent les théories initiales de Gaubs de Gers et Lobs. Différentes explications ont été proposées pour expliquer ces divergences : absence de prise en compte de la concentration plasmatique en cuivre et en autres minéraux, type de tumeur, forme de complémentation en cuivre ou encore moment d'initiation du traitement (Denoyer et al., 2015). Les connaissances actuelles sur le métabolisme tumoral permettent d'affirmer que le cuivre est l'un des éléments traces essentiels à la cellule tumorale, du fait de son rôle dans la chaîne respiratoire. Une surexpression du transporteur de cuivre Ctr1 a pu être identifiée dans des tissus tumoraux, ce qui expliquerait la sensibilité particulière des cellules tumorales à l'hypocuprémie. Une étude *in vivo* menée chez le rat montre que l'administration de sulfate de cuivre par voie orale (62,6mg/kg pendant 6 semaines) favorise la croissance tumorale de tumeurs mammaires induites chimiquement (Bobrowska et al., 2011). Dans une autre étude menée par Seiko Ishida et Douglas Hanahan, l'addition de 20 μ M de cuivre (CuSO_4) à l'eau de boisson de souris prédisposées au développement de carcinomes pancréatiques accélère la croissance tumorale (Ishida et al., 2013). L'utilisation chez ces même souris de tétrathiomolybdate (TTM), un chélateur du cuivre, ralentit au contraire la croissance tumorale. Cette étude révèle une sensibilité accrue des cellules tumorales à l'hypocuprémie, tout particulièrement durant la phase de prolifération. L'hypocuprémie serait responsable, en dépit d'une glycolyse accélérée, d'une déplétion en ATP et du blocage en phase G2 des cellules tumorales. Chez la souris, l'administration de TTM s'est également avérée efficace pour ralentir la croissance de tumeurs pulmonaires BRAF V600E-induites. Au bout de 60 jours de traitement, le volume tumoral était deux fois inférieur chez les souris recevant le TTM, en comparaison avec les souris non traitées (Brady et al., 2014).

La D-pénicillamine, chélateur du cuivre utilisé en médecine humaine comme vétérinaire, a été testée dans un essai clinique de stade II portant sur les glioblastomes. Après 2 mois de traitement à base de D-pénicillamine et de régime pauvre en cuivre, les taux circulants de céruléoplasmine étaient significativement diminués (130 μ g/L à <50 μ g/L), mais l'hypocuprémie instaurée n'a pas permis d'augmenter la durée de survie des patients. D'autres chélateurs du cuivre comme le TTM, le clioquinol ou la trientine ont montré des effets antiangiogéniques *in vitro* et *in vivo*. (Gupte and Mumper, 2009). Différents effets indésirables ont pu être observés chez l'Homme et le chien lors de l'utilisation chronique de chélateurs du cuivre : anémie hypochrome, baisse de l'immunité, anorexie, vomissements, perte de poids, fièvre, carence en vitamine B6. Quoique le recul sur cette molécule soit insuffisant, la trientine serait à l'origine de moins d'effets secondaires que la D-pénicillamine chez le chien, à l'origine principalement de troubles gastro-intestinaux (Ettinger et al., 2017).

La restriction alimentaire en cuivre reste beaucoup moins étudiée que l'utilisation de chélateurs du cuivre. Chez l'homme, son intérêt est même questionné. Fréquemment conseillée en cas de maladie de Wilson, une affection génétique de stockage du cuivre,

certain auteurs émettent des réserves quant à son innocuité et sa réelle efficacité. En effet, ces patients, très fréquemment atteints d'hépatopathie, peinent à mettre en place un tel régime, le plus souvent au détriment de leurs apports nutritionnels. De plus, une restriction en cuivre ne garantit pas l'instauration d'une cuprémie plus faible, les capacités d'absorption du cuivre étant inversement proportionnelles à ses apports alimentaires (Russell et al., 2018). Dans un article récent faisant état des connaissances concernant l'apport en cuivre et les variations du taux plasmatique de cuivre, la cuprémie des patients était relativement stable, y compris lors d'utilisation de régimes restreints en cuivre (Bost et al., 2016). Dans ces études, la plus forte restriction obtenue était de 0,7mg/jour, l'AFSCA recommandant des apports de 1mg/jour. Quatre études sur six concluaient à une diminution des taux plasmatique en cuivre (13,2µmol/L en moyenne contre 14,25µmol/L en moyenne pour le groupe contrôle) lors de la distribution de menus à la teneur en cuivre définie en milieu hospitalier. La mise en place, le suivi et l'étude de l'impact sur la croissance tumorale d'un tel régime en dehors d'un milieu hospitalier semble difficile. Un régime appauvri en cuivre est parfois proposé chez le chien, principalement chez le Bedlington Terrier et le Labrador lors d'hépatite cuprique (Ettinger et al., 2017). Une étude s'est intéressée à l'effet d'un régime à teneur restreinte en cuivre et complétement en zinc (Royal Canin® Hepatic, Cu=1,3mg/Mcal Zn=64,3mg/Mcal) sur la concentration hépatique en cuivre de 28 labradors dont les teneurs hépatiques en cuivre étaient élevées. L'utilisation de ce régime permit chez 15 chiens de normaliser la teneur hépatique en cuivre, sans effet secondaire mentionné (Fieten et al., 2015).

Le chien constituerait un excellent modèle pour étudier les troubles de l'homéostasie du cuivre identifiés chez l'Homme, notamment leur gestion nutritionnelle, qu'il s'agisse de la maladie de Wilson ou du cancer. Les données scientifiques concernant l'intérêt d'une restriction en cuivre en cas de cancer restent peu nombreuses, et celle-ci n'est pour l'heure pas conseillée (Denoyer et al., 2015).

E) Autres nutriments

1) Vitamine D, calcitriol

Le terme vitamine D est un terme générique désignant à la fois le calcitriol ou 1,25-dihydroxycholécalférol, forme active de la vitamine D, les vitamines D2 (ergocalciférol), D3 (cholécalférol) et leurs dérivés (alfacalcidol, calcidiol, calcifédiol, dihydrotachystérol). La vitamine D2, issue des plantes, possède une activité et une biodisponibilité diminuées par rapport au cholécalférol. Chez le chien et le chat, la synthèse de vitamine D suite à l'exposition au soleil est réduite compte tenu de la faible teneur en 7-déshydrocholestérol de leur peau. La vitamine D issue de l'alimentation (ou de la peau) est métabolisée par le foie en 25-hydroxycholécalférol, puis par les reins en calcitriol (Hand et al., 2010). Si la vitamine D2 semble moins active que la vitamine D3 chez l'homme, aucune information

n'est disponible chez le chien et le chat ; il semblerait que leur activité soit similaire. De manière générale, les chiens et chats nourris avec une alimentation industrielle reçoivent sans doute plus que nécessaire, et la carence en vitamine D concerne surtout les animaux nourris avec une ration ménagère mal équilibrée ou un régime végétarien (Weidner and Verbrugghe, 2017).

Outre son rôle dans la régulation de la calcémie, la vitamine D est impliquée dans la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaire (Murray and Harper, 2012). Des récepteurs nucléaires à la vitamine D (VDR) ont été identifiés dans de nombreux tissus ne participant pas à l'équilibre phosphocalcique. Chez l'Homme, certains cancers surexpriment des récepteurs à la vitamine D (VDR), et possèdent parfois l'équipage enzymatique permettant de convertir le 25-hydroxycholecalciférol en cholecalciférol, comme les cancers du sein, les cancers colorectaux ou encore les leucémies aigües (Guo et al., 2018). L'expression des VDR, elle-même sous l'influence de nombreux facteurs comme l'acide rétinoïque, conditionnerait la transcription de gènes impliqués dans le développement tumoral. Les propriétés antiprolifératives du cholecalciférol, encore mal expliquées, ont été mises en évidence dans de nombreuses études *in vitro*, et des études épidémiologiques ont pu établir une relation inversement proportionnelle entre les taux plasmatiques de cholecalciférol et le développement de certains cancers, comme les cancers du sein, les cancers colorectaux ou les tumeurs prostatiques (Banerjee and Chatterjee, 2003; Marchwicka et al., 2016). Une revue systématique récente conclue néanmoins qu'une complémentation en vitamine D seule ne permet pas de diminuer l'incidence du cancer ou la mortalité liée au cancer (Goulão et al., 2018).

De faibles concentrations plasmatiques en vitamine D ont fréquemment été mises en évidence chez des patients atteints de cancers variés. L'hypovitaminose D a parfois pu être avancée comme un facteur pronostic négatif pour certains cancers comme la leucémie, mais la plupart des études ne sont pas conclusives. Chez des femmes atteintes de cancer du sein, l'instauration de taux plasmatiques plus élevés en vitamine D n'a pas permis de réduire le risque de récurrence (Jacobs et al., 2011). Dans une étude menée en Pennsylvanie sur 160 patients atteints de cancers variés, 31,8% présentaient des concentrations inférieures à 20ng/mL, et 42% présentaient des concentrations suboptimales comprises entre 20 et 30 ng/mL (Churilla et al., 2012). La carence en vitamine D observée n'a pas été reliée avec un type de cancer particulier.

Ces résultats sont cependant à mettre en perspective avec les résultats obtenus chez des individus sains. En effet, l'hypovitaminose D est particulièrement fréquente dans la population globale : dans une étude sur 892 français de type caucasien, 34,6% des individus présentaient des concentrations plasmatiques en cholecalciférol inférieures à 20ng/mL, tandis que 47,5% présentaient des concentrations suboptimales comprises entre 20 et 30 ng/mL. Les résultats obtenus parmi les individus atteints de cancer ne peut être faite sans groupe contrôle, ce qui n'a à notre connaissance jamais été réalisé chez l'Homme (Souberbielle et al., 2016).

Chez le chien, une étude menée à l'université de Cornell a cependant mis en évidence une concentration plasmatique en vitamine D plus basse chez des Labrador atteints de mastocytome cutané canin, en comparaison avec un groupe de Labradors sains (Wakshlag et al., 2011). Dans une seconde étude menée sur 62 chiens présentés aux urgences pour hémobdomen aigu, les concentrations plasmatiques en vitamine D des chiens atteints d'un hémangiosarcome étaient plus basses que celles des chiens atteints de tumeurs bénignes (Selting et al., 2016). Tout comme chez l'Homme, l'hypovitaminose D a pu être associée avec un pronostic négatif dans différentes affections chroniques chez le chien et le chat (Titmarsh et al., 2015) (Allenspach et al., 2017). Chez l'Homme, dans une étude menée chez 3085 femmes atteintes de cancer du sein, aucune corrélation entre les taux plasmatiques de cholécalciférol et le risque de récurrence n'a été établie (Jacobs et al., 2011).

L'utilisation thérapeutique du cholécalciférol à dose supranutritionnelle reste limitée du fait de l'hypercalcémie secondaire. Différents analogues sans effets sur la calcémie ont pu lui être substitués, essentiellement distribués par voie locale. Des essais cliniques menés sur des cancers prostatiques, des cancers du sein, des cancers colorectaux et d'autres tumeurs solides furent décevants (Gulliford et al., 1998) (Schwartz, 2005) (Jain et al., 2011).

En l'absence de carence identifiée, la complémentation en vitamine D est déconseillée. Le dosage du calcifédiol (25-OH vitamine D), reflet des stocks hépatiques de vitamine D, est facilement accessible en médecine vétérinaire.

2) Calcium et Phosphore

Lors de cancer, l'équilibre phosphocalcique peut être extrêmement perturbé. L'hypercalcémie est l'anomalie la plus couramment observée, le plus souvent secondaire à une hypercalcémie paranéoplasique, ou plus rarement à la présence d'une tumeur ostéolytique. Certains propriétaires peuvent être tentés de compléter leur animal atteint de cancer en calcium, surtout s'il s'agit d'une tumeur osseuse (constatations personnelles). Cette pratique doit être découragée en l'absence de dosages anormaux, au risque d'exposer l'animal à des affections de l'appareil urinaire, comme des urolithiases ou une insuffisance rénale. Le ratio calcium/phosphore conseillé doit être adapté à l'âge de l'animal.

L'hypocalcémie reste rare en cas de cancer, mais peut néanmoins survenir, notamment lors de l'utilisation de certaines molécules comme les anti-androgènes, le cisplatine ou les biphosphonates, ou encore lors de leucémie aigüe ou encore d'ostéosarcome. Des métastases osseuses de carcinome prostatique ou de cancer du sein sont parfois responsables d'une translocation de calcium dans les os semblable au syndrome des os affamés (Jacobs et al., 2011).

Chez l'Homme, l'hypocalcémie est également l'un des effets secondaires observés lors de la prescription de biphosphonates, fréquemment utilisés dans la gestion des tumeurs osseuses et du myélome multiple. Cet effet secondaire reste rare ; nausées, anémie, pyrexie, vomissements et dyspnée sont plus fréquemment rapportés (Altundag et al., 2004). L'hypocalcémie est généralement asymptomatique, modérée et transitoire. Les propriétés hypocalcémiantes des biphosphonates font qu'ils peuvent parfois être utilisés dans le traitement des hypercalcémies malignes ou des intoxications au cholécalférol (Rumbeiha et al., 2000). Par exemple, le pamidronate possède une AMM dans cette indication. Ces propriétés hypocalcémiantes des biphosphonates ont également été utilisées chez le chien, mais aucun article ne rapporte d'hypocalcémie secondaire à leur administration chez un chien eucalcémique. Chez l'Homme, l'utilisation préventive d'une complémentation en vitamine D et en calcium lors de prise de biphosphonates est déconseillée, qui plus est chez le chien. En effet, la vitamine D stimule la formation d'ostéoclastes, et pourrait être responsable d'une lyse osseuse plus importante. (Altundag et al., 2004).

L'utilisation de glucocorticoïdes, notamment dans le cadre de myélome multiple ou d'autres tumeurs hématopoïétiques, impacte également la calcémie : les glucocorticoïdes limitent l'absorption digestive du calcium et en favorise l'excrétion rénale. Cependant, l'hypocalcémie secondaire à l'administration de corticoïdes reste exceptionnelle, bien qu'ils puissent jouer le rôle de facteur favorisant (Abramson et al., 1990). La cisplatine peut également être responsable d'une hypocalcémie secondaire à une hypomagnésémie. La carboplatine lui étant préférée pour sa meilleure tolérance, la cisplatine est de moins en moins utilisée (Diniotis M.D. et al., 2015). En l'absence d'une diminution significative de la calcémie, aucun traitement ne doit être mis en place.

3) Vitamines du groupe B

Les vitamines du groupe B sont des vitamines hydrosolubles essentielles au cycle cellulaire, impliquées dans de nombreux processus physiologiques comme le métabolisme des nucléotides ou encore celui des acides aminés. Les cellules tumorales en sont fortement dépendantes. Quoique leur rôle dans le développement tumoral reste encore vague, les vitamines du groupe B se placent au centre de la thérapie métabolique du cancer. Le groupe des vitamines B comprend 8 vitamines : la thiamine (VB1), la riboflavine (VB2), la niacine (VB3), l'acide pantothénique (VB5), la pyridoxine (VB6), la biotine (VB8), l'acide folique ou folate (VB9) et la cobalamine (VB12).

Nous exposerons ici différents résultats concernant la thiamine, l'acide folique et la cobalamine, qui sont les trois vitamines B les plus étudiées. La riboflavine, la niacine, l'acide pantothénique, la pyridoxine et la biotine sont également à l'étude, de manière plus discrète. Deux axes de recherche sont explorés : le développement de nouveaux antimétabolites permettant d'inhiber le métabolisme exagéré des cellules tumorales, de

déstabiliser leurs mécanismes de résistance à l'apoptose et de stimuler l'autophagie, ainsi que la complémentation en vitamines du groupe B afin de limiter les effets secondaires des traitements cytotoxiques, et notamment de la chimiothérapie (Corrie et al., 2012) (Ogawa et al., 2014) (Kim et al., 2016) (Ozsvari et al., 2017).

a. Thiamine

La thiamine, ou vitamine B1, agit comme cofacteur enzymatique des transcétolases, de la pyruvate déshydrogénase et de l' α -cétoglutarate déshydrogénase, trois enzymes fondamentales au métabolisme intracellulaire du glucose.

Chez l'Homme, la carence en thiamine serait fréquente parmi les patients atteints de cancer. Dans une étude pilote contrôlée menée chez 14 patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, 35,7% présentaient une carence en thiamine, contre 0% des personnes du groupe contrôle (Seligmann, 2001). Dans une étude longitudinale plus ancienne s'intéressant à 35 cas de cancers de différents types (dont 29 cancers du sein), la carence en thiamine semblait s'aggraver au fur et à mesure du traitement à base de fluorouracil (Aksoy et al., 1980). Les autres molécules cytotoxiques testées dans cette étude impactaient peu les taux de thiamine. Une troisième étude prospective menée sur 40 patients atteints de carcinome hépatocellulaire nouvellement diagnostiqué rapporte des taux plasmatiques en thiamine inférieurs à ceux du groupe témoin, discrètement corrélés avec le stade clinique de la maladie (Lin and Yin, 2007). Une carence en thiamine peut être la conséquence d'une obstruction gastro-intestinale, d'une absorption diminuée en postopératoire d'une chirurgie digestive, d'effets secondaires de la radiothérapie ou de la chimiothérapie, de malnutrition lors de nutrition parentérale prolongée ou d'apports insuffisants lors de situations pathologiques nécessitant des apports en thiamine augmentés. Une carence en thiamine a pu être observée dans des cas d'infection, de sepsis et autres situations de soins intensifs, de tumeurs à forte croissance ou encore de tumeur hématologiques. Une étude chez le chien a mis en évidence une diminution du taux plasmatique en thiamine à la suite d'une chimiothérapie (Galler A. et al., 2015). En revanche, les chiens concernés présentaient des taux en thiamine plus élevés que le groupe contrôle. Dans cette étude portant sur 12 chiens, 8 étaient atteints de lymphome et traités selon un protocole alliant L-asparaginase, cyclophosphamide et doxorubicine.

Chez l'Homme, l'importance clinique de la carence en thiamine serait sous-évaluée notamment dans l'apparition de troubles neuropsychiatriques comme le syndrome de Wernicke-Korsakoff. Ce syndrome se traduisant essentiellement par une confusion, de l'ataxie, ainsi qu'une ophtalmoplégie. Dans une étude menée sur 217 patients présentés en consultation de psychiatrie, 55,3% présentaient une carence en thiamine (Isenberg-Grzeda et al., 2017). Dans cette étude, la plupart des patients ne présentaient pas de carence concomitante en cobalamine ou folates. 17,5% prenaient des compléments alimentaires multivitaminés. Le syndrome de Wernicke-Korsakoff, principalement étudié chez les

personnes souffrant d'alcoolisme, a également été fréquemment rapporté en oncologie. Dans une récente revue, 129 cas décrits sont recensés ; 40% étaient atteints d'une tumeur hématologique, 36% d'une tumeur gastro-intestinale, 24% d'un autre type de tumeur (Isenberg-Grzeda et al., 2016). La plupart avaient reçu un traitement chirurgical, de chimiothérapie ou de radiothérapie. Les mécanismes d'apparition d'une carence en thiamine sont encore incertains, mais les auteurs invitent l'ensemble des praticiens à rester vigilants face aux signes cliniques évocateurs. Outre une anorexie, une perte de poids, et des répercussions cardiaques, des signes d'atteinte neurologique (ataxie, polynévrite, ventroflexion (chat), parésie (chien)) sont également rapportés chez le chien et le chat (Georgia Kritikos et al., 2017).

Le rôle de la thiamine dans le développement du cancer reste controversé. La thiamine favoriserait le développement du cancer à travers ses différents effets sur les métalloprotéines de la matrice, l'expression de COX-2, la synthèse de prostaglandines, de ROS ou de NO. L'utilisation d'oxythiamine, analogue synthétique de la thiamine et inhibiteur de la transcétolase, permet *in vivo* et *in vitro* de bloquer les cellules tumorales en phase G1 et d'induire leur apoptose (Yang et al., 2010). La complémentation en thiamine pourrait ainsi favoriser la survie et prolifération des cellules tumorales ainsi que les résistances à la chimiothérapie. En revanche, elle posséderait à haute dose des propriétés antitumorales, et certains oncologues se questionnent sur la méthode de complémentation en cas de carence en thiamine, une haute dose semblant préférable (Lu'o'ng and Nguyễn, 2013).

Au regard des données actuelles, il est difficile d'émettre des recommandations nutritionnelles concernant la thiamine en cas de cancer. On cherchera principalement à limiter les risques de carences, en évitant les aliments mal formulés ou mal préparés, aillant par exemple subir une cuisson agressive. Une vigilance toute particulière doit être apportée aux patients susceptibles de présenter un syndrome de malabsorption/maldigestion. Les thiaminases, présentes principalement dans le poisson, les crustacés, les levures et champignons, sont détruites lors de la cuisson (Hand et al., 2010). Certains fruits et légumes contiennent également des facteurs anti-thiamine non thermosensibles : myrtilles, groseilles, betteraves rouges, choux de Bruxelles, choux rouge, noix de bétel.... (Hilker and Somogyi, 1982)

b. Acide folique

L'acide folique, ou vitamine B9, participe à la synthèse des nucléotides, des phospholipides et des neurotransmetteurs, au métabolisme des acides aminés et à la formation de créatinine. Les vitamines B12 et B9 permettent ensemble la transformation d'homocystéine en méthionine. Les besoins en acide folique sont particulièrement importants pour toutes les cellules saines en croissance rapide (épithélium, embryon...) (Hand et al., 2010).

Une forte surexpression de certains récepteurs aux folates (FR) a pu être mise en évidence dans certains types de tumeurs solides chez l'Homme, comme les carcinomes ovariens, pulmonaires ou mammaires. De manière générale, la surexpression des récepteurs FR α concerne essentiellement les tumeurs d'origine épithéliale. Des résultats similaires ont été obtenus pour les carcinomes urothéliaux et les lymphomes multicentriques du chien (Childress et al., 2014; Dhawan et al., 2013). Ces récepteurs, après activation par l'acide folique, joueraient un rôle de molécules de signalisation et favoriseraient la croissance tumorale.

Différents médicaments basés sur le ciblage du récepteur FR α , ont pu être mis au point, comme le vintafolide, conjugué de vinblastine et d'acide folique utilisant FR α comme transporteur transmembranaire ou le farletuzumab (MoRAb-003), anticorps monoclonal bloquant la phosphorylation du FR α et activant la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et du complément (Sato and Itamochi, 2016; Vergote and Leamon, 2015).

Le métabolisme tumoral des folates est l'une des premières cibles de la chimiothérapie. Au milieu du XX^e siècle, le Dr Sidney Farber s'aperçoit qu'une complémentation en acide folique stimule la croissance des cellules leucémiques et accélère le développement de la maladie chez l'enfant. Dans une étude publiée en 1948, il montre que l'aminoptérine, un anti-folate inhibiteur de la dihydrofolate réductase, peut induire une rémission chez des enfants atteints de leucémie. Grâce à ses différents travaux, le Dr Farber est actuellement considéré comme le père fondateur de la chimiothérapie moderne (Miller, 2006). Les principaux anti-folates utilisés à l'heure actuelle sont le méthotrexate et le pemetrexed. Chez le chien et le chat, le méthotrexate a initialement été utilisé dans le traitement des troubles lymphoprolifératifs. En médecine vétérinaire, compte tenu de sa haute toxicité gastro-intestinale et médullaire, d'autres agents de chimiothérapie lui sont aujourd'hui préférés (Withrow et al., 2013).

Si la plupart des études se concentrent sur l'effet d'un enrayement des fonctions de l'acide folique, certains chercheurs en épigénétique misent sur la capacité de l'acide folique à éteindre *in vitro* certains oncogènes (Lubecka-Pietruszewska et al., 2013). La reproductibilité éventuelle de ces expérimentations *in vivo* reste discutable. La question de l'intérêt d'une complémentation ponctuelle en folates, réalisée juste avant l'utilisation d'inhibiteurs du métabolisme de l'acide folique afin d'en limiter les effets secondaires, n'a pas réellement été étudiée mais reste un sujet d'intérêt (Griffin et al., 2013).

c. Cobalamine

Le terme de cobalamine (vitamine B12) regroupe l'ensemble des corrinoïdes possédant l'activité de la cyanocobalamine. La cobalamine joue le rôle de cofacteurs pour deux enzymes impliquées dans le métabolisme cellulaire : la méthylmalonyl CoA mutase et la méthionine synthase. Des relations enzymatiques complexes relient cobalamine et acide folique, et une carence en cobalamine peut entraîner une carence en acide folique (Shane, 2008).

Chez l'Homme, une hypercobalaminémie a pu être observée chez de nombreux patients atteints de cancer. Les mécanismes physiopathologiques conduisant à cette hypercobalaminémie sont encore mal compris ; les hypothèses privilégiées sont la production de transcobalamine par les tumeurs solides et la diminution de la clairance hépatique lors de tumeur hépatiques. Selon certaines études, l'hypercobalaminémie pourrait constituer un marqueur pour le cancer chez l'Homme (Arendt et al., 2013). L'hypercobalaminémie a également été avancé comme facteur pronostic négatif (Andres et al., 2013).

Le défaut d'absorption, et notamment par lésion de la muqueuse digestive, est l'une des principales causes d'hypocobalaminémie. Le lymphome digestif diffus, entité importante chez le chat, est fréquemment responsable dans cette espèce d'une hypocobalaminémie. Dans une étude sur 41 chats, l'hypocobalaminémie n'a pas été associée à un pronostic plus mauvais (Kiselow et al., 2008). Dans une étude portant sur 58 chiens atteints de lymphome multicentrique, 16% présentaient une hypocobalaminémie, probablement du fait d'une infiltration intestinale. Chez ces chiens, l'hypocobalaminémie était associée à un pronostic plus sombre (Cook et al., 2009). Chez l'Homme, une radiothérapie pelvienne peut induire une hypocobalaminémie (Grønlie Guren et al., 2004). La chimiothérapie n'aurait en revanche pas d'impact sur la cobalaminémie (Byström et al., 2009).

Chez l'Homme comme chez l'animal, l'hypercobalaminémie est généralement asymptomatique et ne nécessite aucun traitement. Une altération des réflexes a parfois été observée chez le chien et le chat (Hand et al., 2010). L'hypocobalaminémie, en revanche, est responsable de signes cliniques variés : anorexie, perte de poids, retard de croissance, neuropathies, immunodéficience, atrophie villositaire et malabsorption. Chez le chien atteint de gastroentéropathie chronique, elle pourrait limiter la réponse au traitement. Toute carence en cobalamine doit être traitée ; une attention toute particulière sera apportée aux races prédisposées au développement d'une hypocobalaminémie, notamment les races Shar-Pei, Akita, Berger allemand et Border Collie (Grützner et al., 2012). Lors de carence, la complémentation en cobalamine peut se faire par voie orale ou parentérale, y compris en présence de troubles digestifs. Dans l'alimentation, la viande et le poisson sont les principales sources de vitamine B12. Les produits laitiers peuvent également constituer de bonnes sources de vitamines B12. Elle n'est cependant pas retrouvée dans le monde végétal.

4) Fer

L'anémie est fréquente chez les patients atteints de cancer, avant comme pendant le traitement. Chez l'Homme, on estime que 50% des patients atteints de cancers développent une carence en fer. La composante principale de cette carence est fonctionnelle, en relation avec une séquestration du fer dans les macrophages et entérocytes, observée lors de nombreux phénomènes d'inflammation chronique. Des données similaires existent chez le chien, et des concentrations plasmatiques plus élevées en ferritine ont pu être observées

chez des chiens atteints de lymphome multicentrique, d'ostéosarcome, de sarcome histiocytaire ou d'hémangiosarcome splénique (Chikazawa et al., 2013) (Chikazawa et al., 2015) (Kazmierski et al., 2001) (Friedrichs et al., 2010).

Chez l'homme cette anémie est parfois traitée par des transfusions, le plus souvent par l'administration de stimulants de l'érythropoïèse associés à une complémentation en fer. Différentes recommandations concernant une complémentation en fer ont pu être émises, afin de limiter l'aggravation de l'anémie (TABLEAU X). En oncologie, l'administration de fer par voie orale est déconseillée chez l'Homme, du fait d'une absorption digestive médiocre. Plus de 95% du fer distribué serait excrété dans les fécès, et le faible pourcentage absorbé stocké dans les entérocytes sous l'action de cytokines proinflammatoires. D'autre part, les effets indésirables gastro-intestinaux liés à la complémentation par voie orale sont souvent peu souhaitables dans ce contexte (Naoum, 2016).

TABLEAU X : Recommandations d'associations internationales sur la mise en place d'une complémentation en cas d'anémie et de carence en fer liées au cancer (Ludwig et al., 2015)

American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the American Society of Hematology	<ul style="list-style-type: none"> - Surveiller le profil ferrique - Complémenter en cas de carence en fer - Les connaissances actuelles ne permettent pas de détailler le mode et la fréquence de la complémentation
European Society for Medical Oncology (ESMO)	<ul style="list-style-type: none"> - Surveiller le profil ferrique. - La complémentation en cas de carence en fer permet une augmentation de l'hémoglobinémie et diminue les besoins en transfusion
European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)	<ul style="list-style-type: none"> - Surveiller le profil ferrique - La complémentation en fer doit être limitée aux patients carencés (carence absolue ou fonctionnelle)

Si la complémentation en fer chez les chiens et chats atteints de cancer est assez peu documentée, elle est régulièrement pratiquée en cas d'insuffisance rénale chronique. Le dosage mentionné dans une revue bibliographique publiée en 2011 dans le JFMS portant sur la gestion de l'anémie liée à la maladie rénale chez le chat correspond à 10-20mg de fer élémentaire par chat par jour. De façon plus générale, certains auteurs envisagent l'utilisation de complémentation orale en fer chez les patients anémiés stables, en utilisant du fer ferreux : sulfate de fer, fumarate de fer ou gluconate de fer. Le goût amer des compléments en fer serait cependant peu apprécié des chats. Multiplier les prises permet de limiter les troubles gastro-intestinaux, qui restent fréquents. Chez les patients atteints de cancer, lorsqu'elle ne provoque pas de réaction d'hypersensibilité, l'utilisation de fer dextran par voie IM semble préférable à la complémentation per os, à la posologie de

50mg/chat toutes les 3 à 4 semaines ou 10mg/kg chaque semaine chez le chien. Environ 70% de fer est absorbé en quelques jours (Naigamwalla & al., 2012).

La complémentation en fer chez les individus atteints de cancer reste cependant controversée, et à notre connaissance aucune étude n'a pu prouver son intérêt. D'une part son utilisation sur des individus immunodéprimés pourrait favoriser la survenue d'infections, et d'autre part il semblerait que le fer soit un élément essentiel pour la tumeur, dans son développement et dans le développement de métastases. Les chercheurs envisagent actuellement ces voies métaboliques comme des cibles potentielles (Torti et Torti, 2013).

III- Prendre en compte les affections concomitantes et les effets indésirables des traitements conventionnels

Chez le chien et chat, la plupart des cancers concernent les animaux adultes à âgés. Ainsi, il est fréquent qu'une ou plusieurs affections concomitantes doivent être prises en compte lors de l'instauration de certains traitements, mais également lors de la prise en charge nutritionnelle du cancer. Lors de la consultation nutritionnelle, il est important de prendre en compte l'ensemble des commémoratifs de l'animal, et d'évaluer l'importance de chacune des affections mentionnées. Dans certains cas, la gestion nutritionnelle de celles-ci primera sur celle du cancer. Ici, nous exposerons d'une part quelques unes des affections concomitantes les plus fréquemment rencontrées chez les animaux atteints de cancer ; certaines des affections présentées peuvent être provoquées par des agents cytotoxiques. D'autre part, nous préciserons le rôle de certains nutriments dans la gestion des effets indésirables des traitements conventionnels, essentiellement liés à leurs propriétés pro inflammatoires : entérites, néphrotoxicité, cardiotoxicité...

A) Prise en charge des affections concomitantes

1) *Insuffisance rénale*

L'insuffisance rénale chronique concernerait plus de 25% des chiens et chats de plus de 10 ans (Ettinger et al., 2017). Elle peut parfois devenir un facteur limitant lors de la réalisation de chimiothérapie, notamment lors de l'utilisation de molécules néphrotoxiques comme la doxorubicine chez le chat ou le cisplatine. La mise en place d'une alimentation adaptée constitue le principal pilier du traitement de l'insuffisance rénale. Les aliments formulés pour les chiens et chats atteints d'insuffisance rénale présentent deux caractéristiques principales : une très faible teneur en protéines et un faible taux de phosphore. Le plus souvent, ils sont également appauvris en sodium et enrichis en

potassium, l'hypokaliémie restant fréquente dans cette affection. Leur enrichissement en acides gras oméga-3 à longue chaîne permet de limiter le développement de la maladie (Brown et al., 2000, 1998). La restriction en protéines permettrait d'une part de diminuer la quantité de déchets azotés filtrés par le rein, limitant par conséquent le développement de signes cliniques secondaires à une hyperurémie, et d'autre part de limiter le travail du rein. En effet, une augmentation du taux de protéines dans la ration conduit à une augmentation du débit de filtration rénale, responsable d'une augmentation du travail de réabsorption du rein.

Si la distribution d'aliments contenant des taux minimaux de protéines fait consensus chez les chats atteints d'insuffisance rénale classée stade 4 IRIS (créatinine >50mg/L), leur utilisation lors de stades plus précoces est un sujet de plus en plus fréquemment débattu. En effet, bien que les formulations destinées aux animaux insuffisants rénaux disponibles sur le marché emploient des protéines de qualité et respectent les apports minimum fixés par le NRC, elles pourraient être responsables de carences. Chez l'animal sain, les recommandations nutritionnelles en protéines à destination des fabricants d'aliments sont au moins 20% plus élevées que les apports minimum recommandés ; en Europe elles sont de 36 à 55% plus élevées que les apports minimum recommandés, afin de prendre en compte les défauts de mesure éventuels des apports minimum définis par le NRC et les risques de carences en chacun des acides aminés. L'utilisation au long terme d'aliments destinés aux animaux insuffisants rénaux a pu être associée à une amyotrophie plus marquée, une hypoalbuminémie, une hypoferritinémie, essentiellement lors d'hyporexie, qui reste fréquente dans ce contexte. L'acidose métabolique, qui fait également partie des complications de l'insuffisance rénale, pourrait également favoriser l'installation d'un bilan azoté négatif et l'apparition d'une amyotrophie. Ces aliments à teneur minimale en protéines sont également peu appétants.

Aucune étude n'a encore prouvé qu'une alimentation à teneur en protéines réduite ralentissait le développement de la MRC chez le chien et le chat ; seules des études menées chez le rat ont pu montrer un impact de la teneur en protéines sur l'hypertension glomérulaire, sans lien immédiat avec le développement de l'insuffisance rénale (Kenner et al., 1985). L'utilisation de régimes alimentaires à teneur réduite en protéines, en phosphore et en sodium, enrichis en potassium et en oméga-3 a montré un réel intérêt chez le chat comme le chien insuffisant rénal. En revanche, la teneur idéale en protéines d'un aliment destiné aux chiens et chats atteints d'insuffisance rénale reste inconnue. Chez le chien, différentes expériences de néphrectomie n'ont pas montré de dégradation du débit de filtration glomérulaire la distribution d'un aliment riche en protéines (Bovée, 1991; Polzin et al., 1988; White et al., 1991). Chez le chat, les études restent contradictoires (Adams et al., 1994). Chez le chien protéinurique, l'utilisation d'un régime alimentaire à teneur restreinte en protéines permettrait cependant de réduire la protéinurie, en association ou non avec un traitement spécifique comme le bédazine, et de prolonger la durée de vie du patient (Burkholder et al., 2004; Cortadellas et al., 2014; Valli et al., 1991).

Chez un animal atteint d'insuffisance rénale non protéinurique et de cancer, une ration à teneur modérée en protéines peut être envisagée selon le degré d'atteinte rénale et d'azotémie de l'animal. Pour les stades IRIS I et II, des taux correspondant à l'apport recommandé à l'entretien (>60g/Mcal chez le chien, >70-80g/Mcal chez le chat) pourront être maintenus (Blanchard G. and Paragon B.M., 2002). Une complémentation en acides gras oméga-3 à longue chaîne sera ajoutée. Pour les stades IRIS II ou supérieurs, la quantité de phosphore ingérée sera maintenue inférieure à 1g/Mcal de BEE. Il reste difficile d'établir une ration pauvre en phosphore sans restreindre la quantité de protéines, qui apportent l'essentiel du phosphore de la ration. Les chélateurs de phosphore sont généralement peu appétants et pourraient avoir plusieurs effets secondaires : troubles digestifs, calculs d'oxalates (carbonate de calcium), hypercalcémie (carbonate de calcium), intoxication à l'aluminium (hydroxyde d'aluminium)... (Kidder and Chew, 2009; Pastoor et al., 1994)

L'utilisation d'une sonde d'œsophagostomie pendant plus de 1500 jours a pu être rapportée chez des chats atteints d'insuffisance rénale. L'utilisation de ces sondes avait permis une stabilité voire une prise de poids chez l'ensemble des patients, sans altération de leur qualité de vie. Leur utilisation chez des chats également atteints de cancer pourrait être intéressante. En cas de protéinurie, limiter la protéinurie reste le plus souvent la préoccupation principale.

2) *Insuffisance hépatique*

Si l'insuffisance hépatique reste une affection moins fréquente que l'insuffisance rénale, elle est souvent plus grave, et la gestion nutritionnelle de l'insuffisance hépatique primera le plus souvent sur la gestion nutritionnelle des autres affections. L'insuffisance hépatique peut être la conséquence de diverses affections, dont la prévalence chez le chien et le chat varie. Chez le chien, il s'agira plutôt de shunt porto-systémique, de maladie de surcharge, de fibrose ou de cirrhose hépatique, d'hépatite tumorale ou plus rarement infectieuse ou iatrogène. Chez le chat, il s'agira principalement des cholangites et cholangio-hépatites dont l'étiologie est encore incertaine, ou encore de la lipidose hépatique, dont le traitement reste particulier et ne sera pas abordé ici. En cancérologie vétérinaire, des hépatites liées à l'utilisation de lomustine sont rapportées chez le chien (Heading et al., 2011).

Lors d'insuffisance hépatique, l'apport en protéines est souvent limité au maximum afin d'éviter l'encéphalose hépatique, et les recommandations émises en cas de cancer ne peuvent pas s'appliquer. En présence de signes cliniques d'encéphalose hépatique, l'apport protéique devrait être limité à 10-15%MS chez le chien et 25-30%MS chez le chat. Lors d'insuffisance hépatique, le métabolisme des acides aminés peut être profondément perturbé, et les besoins en certains acides aminés comme la taurine peuvent être augmentés ; la qualité des protéines apportées doit être maximale (Hand et al., 2010).

Les lipides, principalement dégradés par le foie, seront plus ou moins bien tolérés selon l'animal concerné. Ils ne doivent cependant pas être exclus de l'alimentation des chiens et chats atteints d'insuffisance hépatique. La peroxydation lipidique pourrait parfois être impliquée dans le développement de certaines hépatites (Konishi et al., 2006). L'apport d'antioxydants comme la vitamine E pourrait s'avérer intéressant (Andreone et al., 2001; Bunchorntavakul et al., 2014; Sclafani et al., 1986). Une complémentation en vitamine C semble cependant aggraver certaines formes d'hépatites comme les hépatites cupriques (Willard M., 2011). Lorsqu'elle existe, l'obstruction biliaire peut être à l'origine d'une malabsorption des graisses et limiter l'absorption de vitamines liposolubles comme la vitamine K, essentielle à la coagulation sanguine. Un apport de vitamine K par voie parentérale peut parfois être nécessaire.

L'utilisation de fibres solubles fermentescible permet d'entretenir la flore colique consommatrice d'ammoniaque. Un taux de fibres alimentaires compris entre 3 et 8% est généralement conseillé, en favorisant les fibres solubles. Ce taux étant rarement précisé, le taux de fibres crues lui étant préféré, certains auteurs conseillent l'ajout de sources de fibres solubles comme le psyllium à la ration (Hand et al., 2010). De plus, comme nous l'avons vu précédemment, les fibres participent à la régulation de la glycémie, qui peut être difficile en cas d'insuffisance hépatique.

Certaines affections hépatiques, déjà évoquées précédemment, s'accompagnent d'une accumulation de cuivre dans les hépatocytes. Cette accumulation génétique du cuivre est connue chez le Bedlington Terrier mais a également été décrite dans d'autres races, comme le Labrador, le Pinscher nain, le Dalmatien, le West Highland White Terrier ou encore le Sky terrier. Une restriction en cuivre est indiquée dans ces affections. Augmenter les apports en zinc semble également souhaitable, puisqu'il limite la biodisponibilité du cuivre et posséderait des propriétés hépatoprotectrices (Fieten et al., 2015). En ration ménagère, on préférera donc les sources protéiques au ratio Zn/Cu le plus élevé possible, comme le steak haché de bœuf, en évitant les crustacés, le foie, le cœur, les rognons (Blanchard G. et al., 2003). Une complémentation en acétate de zinc a parfois été proposée (Ettinger et al., 2017).

3) *Pancréatite chronique*

A l'heure actuelle, le diagnostic de pancréatite est fréquemment fait en médecine vétérinaire. Chez le chien comme chez le chat, l'étiologie des pancréatites aiguës et chroniques reste idiopathique (Ettinger et al., 2017). En oncologie, une pancréatite secondaire à l'administration de L-Asparaginase (*L-asparaginase-associated pancreatitis*) est rapportée dans 0,7 à 18% des patients traités à la L-asparaginase. Seuls quelques cas sont rapportés en médecine vétérinaire (Schleis et al., 2011). Chez l'Homme comme chez le chien, la radiothérapie en région abdominale a parfois été associée avec le développement d'une

pancréatite plusieurs mois voire années après la dernière séance de radiothérapie (Lévy et al., 1993; Marconato et al., 2012).

Quoique le lien entre développement d'une pancréatite et régime riche en graisses ne soit pas très bien établi, une restriction en lipides est généralement conseillée lors de pancréatite avérée, la digestion pancréatique des graisses étant altérée. En cas de pancréatite chez le chien, il reste conseillé de mettre en place une alimentation à teneur restreinte en lipides (<15%MS). Chez le chat, qui présente un besoin élevé en lipides, une alimentation à teneur modérée en lipides (<25%MS) est généralement conseillée. Les restrictions seront plus drastiques en cas d'obésité ou d'hypertriglycéridémie avérées (Hand et al., 2010).

En cas de pancréatite, une alimentation riche en protéine doit également être évitée : les acides aminés, tout comme les lipides, stimulent l'activité pancréatique. Chez le chien et le chat on recommandera un taux de 15-30%MS et 30-40%MS, respectivement (Hand et al., 2010).

4) Troubles digestifs

Les troubles digestifs comptent parmi les effets secondaires les plus fréquents de la chimiothérapie. Ils apparaissent généralement 3 à 5 jours après le traitement, et, s'ils peuvent être très discrets (dysorexie et selles molles) ils peuvent parfois être très sévères (hématémèse, hémochésie et diarrhée profuse). Un traitement symptomatique associé ou non à une diète de 24h reste la plupart du temps suffisant (MacDonald, 2009).

Lors d'épisode de gastroentérite aigüe, l'eau reste le nutriment le plus important, afin d'éviter la déshydratation. Des solutions de réhydratation ont pu être développées chez le chien et le chat. Ces solutions apportent glucose, acides aminés et électrolytes et permettent de compenser les éventuelles pertes électrolytiques dues à la diarrhée (Hand et al., 2010). Les repas pourront être fractionnés en plusieurs petits repas.

Lors de troubles digestifs, la digestion des graisses peut être altérée et un régime riche en lipides tel que celui conseillé en cas de cancer ne conviendra pas. Certaines affections, comme la lymphangiectasie, nécessitent un régime alimentaire particulièrement pauvre en lipides qui ne sera pas détaillée. Outre son intérêt dans le cadre du cancer, la complémentation en oméga-3 serait intéressante dans la gestion des états inflammatoires digestifs et pourra généralement être maintenue (Lev-Tzion et al., 2014). En cas de diarrhée, un apport supplémentaire de fibres peut également être intéressant, pour leur rôle de prébiotique, d'antiacide et leur capacité à retenir l'eau. Elles augmentent cependant le volume des selles et diminuent la digestibilité totale de la ration.

Selon l'origine des troubles digestifs, les recommandations concernant l'apport en protéines sont variables. Lors de troubles digestifs d'apparition aigüe, les besoins en protéines sont augmentés et les apports protéiques conseillés en cas de cancer conviennent.

Lors d'affections chroniques, certains recommandent une teneur limitée en protéines, si celles-ci sont suspectées être responsables d'une stimulation antigénique, tandis que d'autres conseillent de garantir des apports élevés en protéines afin de compenser les pertes digestives. Quelle que soit l'approche choisie, il est essentiel de s'assurer de la couverture correcte du besoin énergétique et protéique, tout particulièrement lors d'entéropathie exsudative. Un apport important en glutamine, principale source d'énergie pour les entérocytes, est conseillé lors de dommage de la muqueuse digestive (Hand et al., 2010). Son intérêt dans la gestion des troubles digestifs liés aux traitements cytotoxiques sera précisé par la suite, ainsi que celui d'autres acides aminés. Une complémentation en zinc, qui agirait comme un protecteur de la muqueuse intestinale pourrait également être intéressante (Skrovanek, 2014).

B) Prévention nutritionnelle des effets indésirables des traitements conventionnels

Il existe encore aucune preuve scientifique de l'intérêt de certains nutriments dans la prévention des effets indésirables des traitements de chimiothérapie et de radiothérapie. Dans cette partie, nous exposerons l'intérêt potentiel des antioxydants, des acides aminés et des oméga-3 à longue chaîne.

1) Intérêt des antioxydants

Les antioxydants seraient également capables de limiter les effets secondaires liés à la radiothérapie ou la chimiothérapie. La radiothérapie, les agents alkylés (melphalan, cyclophosphamide), les anthracyclines (doxorubicine, épirubicine), les dérivés du platine (cisplatine, carboplatine), ainsi que d'autres molécules moins utilisées en médecine vétérinaire sont connus pour entraîner la formation de dérivés réactifs de l'oxygène. Sur 132 agents cytotoxiques autorisés par la FDA en 2007, 56 entraînaient la formation de ROS (Chen et al., 2007). Le rôle de ces ROS dans l'efficacité de ces traitements est encore mal connu, et les différentes études sur le sujet restent contradictoires (Conklin, 2004). Certains effets secondaires de la chimiothérapie ont pu leur être imputés, comme la cardiotoxicité de la doxorubicine, la néphrotoxicité de la cisplatine ou encore la myélotoxicité de la lomustine (Deidda et al., 2016; Gadjeva et al., 2008; Miller et al., 2010). La complémentation en antioxydants chez les patients atteints de cancer pourrait limiter ces effets secondaires.

Une revue systématique de 2007, incluant 19 études, conclut qu'une complémentation en antioxydants semble réduire les effets indésirables liés à la chimiothérapie, tels que la thrombopénie ou les troubles gastro-intestinaux, sans impacter l'efficacité de la chimiothérapie, autorisant néanmoins la poursuite de l'administration des cytotoxiques voire même l'augmentation des posologies. Ainsi, la complémentation en

antioxydants pourrait permettre d'augmenter le taux de réponse au traitement de chimiothérapie et la durée de survie des patients. Malheureusement, ces études ne concernent qu'un faible nombre de patient (<150) ; en l'absence de preuves supplémentaires, les recommandations internationales ne conseillent pas la complémentation en antioxydants en cas de cancer (Block et al., 2007). D'autres études similaires à celles présentées dans cette revue bibliographique continuent d'être publiées. Dans une étude contrôlée publiée en 2011, 53 femmes atteintes de cancer du sein reçurent en complément d'un traitement de chimiothérapie et de radiothérapie 7,5g de vitamine C par voie intraveineuse (Vollbracht et al., 2011). Dans cette étude, l'administration de vitamine C par voie intraveineuse permet notamment de réduire les signes de nausée, la perte d'appétit, la fatigue, les troubles du sommeil et la diathèse hémorragique. 3 essais cliniques ont montré une réduction des effets secondaires de différents traitements de chimiothérapie, ainsi qu'une possible synergie avec les agents de chimiothérapie (Abou-Jawde et al., 2006; Berenson et al., 2006; Ma et al., 2014; Monti et al., 2012)

2) Intérêt des acides aminés

La complémentation en certains acides aminés pourrait diminuer la toxicité liée à la chimiothérapie. La glutamine et l'arginine sont parmi les acides aminés les plus étudiés. La glutamine, principale source d'énergie pour les entérocytes, serait capable de moduler la prolifération, l'inflammation et l'immunité intestinale. Plusieurs études font état de ses capacités à limiter les effets indésirables gastro-intestinaux de la chimiothérapie, chez l'animal comme chez l'Homme (Xue et al., 2007). Administrée à haute dose (>0,2g/kg/jour) par voie entérale ou parentérale, la glutamine permet d'améliorer la mucosite, l'entérite, la diarrhée et les douleurs abdominales chez les patients recevant une chimiothérapie avant une greffe de moelle osseuse (Savarese et al., 2003; Ziegler, 2002). En revanche, peu d'essais cliniques ont évalué l'effet d'une complémentation en glutamine sur les effets secondaires de la (radio)chimiothérapie lors de cancer avéré, et concernent essentiellement des tumeurs digestives ; une revue bibliographique publiée en 2011 en recense 10 (Xue et al., 2011). Des doses de glutamine entre 14 et 30 g/jour ont permis d'améliorer l'aspect histologique des villosités intestinales, et de diminuer la perméabilité intestinale, la mucosite et les ulcérations digestives (Daniele, 2001; Yoshida et al., 1998). Si la glutamine apparaît prometteuse dans le traitement et la prévention des troubles gastro-intestinaux liés aux traitements cytotoxiques, les doses, fréquences, voies d'administration, populations cibles et impact sur la croissance tumorale restent à préciser. Notons qu'au cours d'une étude menée chez le chat, l'emploi d'un aliment complémenté à 7%MS de glutamine n'a pas permis de limiter les signes cliniques de toxicité gastro-intestinale liée au méthotrexate (Marks et al., 1999).

La complémentation en arginine, quoique conseillée en cas de cancer, reste controversée en cas d'inflammation aigüe secondaire à la radiothérapie, tant dans le dosage

à employer que dans son efficacité. Il semblerait que, dans de nombreuses affections, l'arginine préviendrait et accélérerait la cicatrisation des dommages cellulaires. Aucune dose recommandée n'a pu être établie ; les doses d'arginine employées dans les différentes études varient entre 2 et 4%MS (Patel et al., 2017). Chez le rat, un régime enrichi en glutamine et arginine distribué avant et après une dose d'irradiation abdominale de 1100cGy a montré un effet protecteur pour la muqueuse intestinale (Ersin et al., 2000). Chez des rats nourris à l'aide d'un régime enrichi à 4%MS d'arginine, les lésions intestinales radio induites s'amélioraient plus rapidement et la clairance bactérienne des nœuds lymphatiques mésentériques était accélérée, contrairement au groupe recevant un régime enrichi à 2% (Gurbuz et al., 1998). Quelques études tempèrent néanmoins ces résultats. Dans une étude menée sur des rats, les dommages intestinaux semblaient plus importants dans le groupe de rats nourris à l'aide d'un régime contenant 2%MS d'arginine que dans le groupe témoin (86% contre 71% d'incidence) (Hwang et al., 2003). D'autres études portant sur les colites radio-induites attribuent à la glycine une efficacité supérieure à celle de l'arginine (de Aguiar Picanço et al., 2011). Le lien entre métabolisme de l'arginine et synthèse du NO expliquerait les effets parfois bénéfiques, parfois néfastes d'une complémentation en arginine chez le rat (Kubes and McCafferty, 2000).

D'autres acides aminés pourraient également être intéressants pour lutter contre les effets indésirables des traitements conventionnels. Par exemple, chez le rat, une complémentation en glycine par voie intraveineuse à 10mmol/kg, préalable à la chimiothérapie, a permis de limiter la néphrotoxicité du cisplatine (-25% de DFR contre -75% dans le groupe contrôle) (Heyman et al., 1991).

3) Intérêt des oméga-3

Les oméga-3 sont également des nutraceutiques d'intérêt pour la gestion des effets indésirables de la chimiothérapie et de la radiothérapie.

Les études l'Homme et chez l'animal sont encore relativement nombreuses mais prometteuses (TABLEAU XI). Une étude contrôlée japonaise suggère une amélioration des lésions d'œsophagite secondaires à la radiothérapie lors de cancers de l'œsophage (Minami et al., 2008). Dans une étude pilote similaire s'intéressant à l'amélioration d'une colite neutropénique post-chimiothérapie par une complémentation en huile de poisson, les résultats n'étaient pas concluants, principalement à cause de la faible taille du groupe étudié (13 patients) (Bükki et al., 2013). Dans un essai contrôlé randomisé incluant 60 patients atteints de différents cancers traités par chimiothérapie (trastuzumab, raltitrexed, vinorelbine, vincristine), la complémentation en huile de poisson, à raison de 4000mg par jour (720mg d'EPA et 480mg de DHA), a permis de limiter l'incidence et la sévérité de la mucosite post chimiothérapie (Hashemipour et al., 2017). Dans le groupe recevant de l'huile de poisson, la mucosite durait 4 à 9 jours, contre 10 à 16 jours dans le groupe contrôle. La qualité de vie des patients (prise de boisson, alimentation, sommeil...) en était améliorée.

Une autre étude contre placebo portant sur 70 jeunes patients atteints de leucémie aigüe lymphoblastique a montré que l'administration de 1000mg par jour d'oméga-3 (180mg EPA et 120mg DHA) améliorait l'hépatotoxicité induite par le méthotrexate (Elbarbary et al., 2016). Dans cette étude, 43,3% des patients du groupe témoin présentaient des signes cliniques d'hépatotoxicité (ictère, urines foncées...), tandis que les paramètres hépatiques ne présentaient aucune modification significative chez les patients recevant une complémentation en oméga-3. Dans un groupe de 30 patientes atteintes de cancer du sein traité par chimiothérapie (paclitaxel), les oméga-3 à chaîne longue présentaient un effet neuroprotecteur modéré, et permettaient de diminuer la fréquence et l'intensité des neuropathies périphériques secondaires à l'administration de paclitaxel (Ghoreishi et al., 2012). L'huile de poisson permettrait également de limiter la toxicité hématologique de la chimiothérapie. Dans une étude, la complémentation en huile de poisson (0,3g/j EPA et 0,4g/j DHA) a pu prévenir la survenue d'une neutropénie et préserver l'activité des neutrophiles chez 19 patients recevant une chimiothérapie (Bonatto et al., 2012). Dans cette étude, 15 patients étaient atteints d'un cancer gastro-intestinal.

La prévention de la cardiotoxicité de la doxorubicine a été la plus étudiée, chez la souris, le rat et le mouton (TABLEAU XII). Si la plupart concluent à un effet protecteur des oméga-3 à longue chaîne, certaines études mettent en lumière une toxicité cardiaque de ces AGEPI, lorsqu'ils sont utilisés à haute dose. Les études portant sur l'épirubicine présentent les résultats similaires. La grande variabilité des résultats de ces différentes études s'explique essentiellement par la grande variabilité des procédés expérimentaux : type de complémentation en oméga-3, dose, voie d'injection de la doxorubicine, ... Les effets néfastes parfois observés lors d'une complémentation en oméga-3 pourraient s'expliquer par une dose trop élevée en oméga-3, qui résulterait en une peroxydation lipidique importante et délétère pour le muscle cardiaque (Serini et al., 2017). Ces résultats concordent avec les résultats de Fenton et al., qui alertent de l'utilisation excessive de ces compléments alimentaires, qui pourraient perturber le rythme cardiaque et augmenter le risque de décès lors d'angine de poitrine (Fenton et al., 2013). Il semble ainsi essentiel de déterminer une dose maximale de complémentation en oméga-3. Les doutes émis quant aux possibles interactions avec l'efficacité de la chimiothérapie devraient également être mieux investigués.

TABLEAU XI : Prévention de la toxicité de certains agents cytotoxiques par la complémentation en oméga-3 chez le rat et la souris
Dans la plupart de ces études, la complémentation était initiée quelques semaines avant la séance de chimiothérapie.

REFERENCE	MOLECULE	ESPECE	METHODE DE COMPLEMENTATION	EFFET
(El-Mesery et al., 2009)	cisplatine	souris	250mg/kg/j DHA	Diminution de la néphrotoxicité du cisplatine
(Murakami et al., 2017, 2017)	cisplatine	souris	Alimentation enrichie en oméga-3 ((oméga-6/oméga-3 = 0,28)	Diminution de la leucopénie
(Fan et al., 2018)	adriamycine + cyclophosphamide	rat	3,75 g/kg/j d'oméga-3	Amélioration de la cellularité de la moelle osseuse Moindre adiposité de la moelle osseuse
(Freitas et al., 2016)	cyclophosphamide	souris	Aliment contenant 20% d'huile de poisson	Diminution de la douleur sans modification du statut inflammatoire Diminution de la leucopénie
(Raghu Nadhanan et al., 2013)	méthotrexate	rat	3,75 mg/kg/j d'oméga-3 et 20 mg/kg/j de génistéine	Limitation de la toxicité osseuse liée au méthotrexate
(Xue et al., 2007)	irinotecan	rat	Aliment contenant 2,3% d'huile de poisson (oméga-6/oméga-3 =3,8)	Absence d'impact sur l'incidence et la sévérité de la diarrhée induite par l'irinotecan
(Hardman et al., 2002)	irinotecan	souris	Aliment contenant 10% d'huile de maïs + 2% INCELL® AAFA (oméga-3 à chaîne longue)	Amélioration du statut inflammatoire Amélioration de l'anémie et de la leucopénie
(Xue et al., 2009)	CPT-11/5-fluouracil	rat	Aliment contenant 2,3% d'huile de poisson (oméga-6/oméga-3=3,8)	Amélioration de la leucopénie
(Generoso et al., 2015)	5-fluouracil	rat	Aliment contenant 3,4%MS d'huile de poisson (1,1%MS EPA et 0,5%MS DHA)	Amélioration de la mucosite, diminution de la perméabilité intestinale et de la translocation bactérienne

*TABLEAU XII : Etude de la prévention de la cardiotoxicité de la doxorubicine par la complémentation en oméga-3 chez quelques modèles animaux
 Dans la plupart de ces études, la complémentation était initiée quelques semaines avant la séance de chimiothérapie.*

REFERENCE	MOLECULE	ESPECE	METHODE DE COMPLEMENTATION	EFFET
(Matsui et al., 2002)	doxorubicine	rat	4,5mg/kg/j d'EPA et DHA	Toxicité cardiaque
(Teng et al., 2010)	doxorubicine	rat	6g/kg/j d'huile de poisson (21% EPA, 49% DHA), par gavage gastrique	Amélioration de la fonction cardiaque
(Uygun et al., 2014)	doxorubicine	rat	400mg/kg/j d'oméga-3	Amélioration de l'aspect histologique du cœur Stimulation des mécanismes antioxydants
(Germain et al., 1999)	épirubicine	rat	Aliment contenant 15% d'huile de sardines	Sans effet sur la cardiotoxicité de l'épirubicine
(Germain et al., 2003)	épirubicine	rat	Huile riche en DHA issue de microalgues (DHASCO [®]) ou alimentation contenant 15% d'huile de sardines, quantité non précisée	Sans effet sur la cardiotoxicité de l'épirubicine
(Lau et al., 2011)	doxorubicine	mouton	1,8g/j EPA et 1,2g/j DHA	Prévention de la dilatation atriale gauche, amélioration de la conduction
(Carbone et al., 2012)	doxorubicine	mouton	10 mL/j d'huile de poisson, soit 3g d'AGEPI oméga-3 à chaîne longue, en 3 prises par semaine	Aggravation de la dilatation atriale gauche et de la fonction cardiaque

CONCLUSION PARTIELLE

Les études concernant l'impact des différents nutriments sur le développement tumoral sont nombreuses. Certains nutriments comme les fibres, les β -glucanes, certains acides aminés, les oméga-3 à chaîne longue, le sélénium, ou encore le zinc suscitent particulièrement l'intérêt des chercheurs, et pourraient freiner le développement tumoral. Parmi eux, les oméga-3 à chaîne longue, EPA et DHA, sont activement étudiés. A l'heure actuelle, il existe de plus en plus de preuves de leur intérêt en cas de cancer : chez le chien comme chez l'Homme ou le rat, ils exerceraient un effet anti-inflammatoire, limiteraient le développement tumoral et limiteraient la survenue d'effets indésirables liés aux traitements conventionnels. Différents effets indésirables encore mal compris (cardiotoxicité, profil hypocoagulable...) ont cependant pu être rapportés, et des études complémentaires sont attendues dans ce domaine. Dans certains cas, comme pour les vitamines C ou E, les nutriments susceptibles d'avoir des propriétés anti-tumorales ne peuvent être apportés en quantité suffisante par voie orale, et la complémentation nutritionnelle est inefficace voire néfaste. Pour l'ensemble des nutriments, la détermination des concentrations plasmatiques thérapeutiques et a fortiori d'apports journaliers recommandés est complexe. Leur degré d'interférence avec les traitements conventionnels est encore inconnu.

D'autres nutriments, comme le cuivre, le fer ou certaines vitamines du groupe B, favoriseraient au contraire le développement tumoral. Dans la plupart des cas, la restriction alimentaire ne peut être une réponse adaptée, la carence en certains nutriments pouvant précipiter l'affaiblissement et la cachexie du patient. Différents inhibiteurs spécifiques des tissus tumoraux sont néanmoins à l'étude.

A l'heure actuelle, peu de recommandations peuvent être émises. Compte tenu de leur forte utilisation de métabolites et d'antioxydants, les tumeurs sont parfois responsables de déplétions sanguines en micronutriments comme les acides aminés ou les vitamines. Le diagnostic et le traitement des éventuelles carences sont essentiels à la prise en charge du patient.

TROISIEME PARTIE

-

QUELLES RECOMMANDATIONS NUTRITIONNELLES EN CAS DE CANCER ?

-

A partir des éléments évoqués précédemment, quelques recommandations ont pu être établies. Il existe encore peu de données permettant l'établissement de recommandations nutritionnelles précises, et les recommandations basées sur la médecine factuelle (*Evidence Based Medicine*) restent très vagues. Après avoir présenté les recommandations internationales établies chez l'Homme et les recommandations pouvant être faites chez le chien et le chat, nous nous attacherons à la véracité scientifique des différents régimes « anti-cancer » ayant pu être proposés.

I- **Recommandations officielles**

Différents groupes de travail comme l'*American Cancer Society* (Rock et al., 2012) ont établi des recommandations à destination des patients humains atteints de cancer. A notre connaissance, aucune actualisation de ces recommandations n'a été faite depuis 2012. Du fait de la grande variabilité dans la composition des repas de l'Homme, aucune recommandation concernant la composition idéale exacte de ces repas en termes de teneur en protéines, lipides ou glucides n'a pu être émise ; l'accent est mis sur une alimentation variée et équilibrée. Les recommandations émises concernent à la fois la gestion du poids, celle de l'exercice et celle de l'alimentation.

1) **Recommandations de l'ACS chez l'Homme**

Les recommandations de l'*American Cancer Society* (ACS) invitent principalement à « maintenir un poids sain », « mener une vie saine » et « manger sainement » (ACS, 2012).

L'obésité et le surpoids sont nettement associés à un risque plus important de développer des cancers, notamment des cancers du sein, des cancers colorectaux, des tumeurs utérines, des cancers de l'œsophage, des tumeurs rénales ou pancréatiques. Chez les patients atteints de cancer, une perte de poids pourrait prévenir l'apparition de nouvelles tumeurs, même si peu d'études appuient cette théorie. La *Women's Intervention Nutrition Study* (WINS) a montré qu'une perte de poids de 6% chez des patientes atteintes de cancer du sein consommant un régime pauvre en graisses était associée à un taux de récurrence plus faible (Hoy et al., 2009). Une perte de poids progressive est conseillée par l'ACS pour les patientes en surpoids. La gestion du poids dans le cadre du cancer du sein reste particulièrement spécifique.

Une activité physique doit être maintenue, tout en prenant en compte l'état de fatigue et les affections concomitantes du patient (arthrose, ...). L'ACS recommande 150 minutes d'exercice par semaine, en plusieurs séances d'intensité adaptée.

Compte tenu de ses effets indésirables potentiels, une complémentation systématique en acides aminés, minéraux et vitamines est déconseillée, au profit d'une alimentation équilibrée, riche en végétaux, en fruits et céréales complètes. La part de

protéines, glucides et lipides n'est pas spécifiée. Une complémentation en vitamine D, vitamine B12 ou minéraux peut être envisagée si une carence est mise en évidence (hypovitaminose D, hypocobalaminémie, perte de densité osseuse), ou si les apports journaliers semblent insuffisants. La prescription d'une complémentation doit être faite en connaissance du plan de traitement global.

Compte tenu de l'immunodéficience quasi systématique des patients, une attention toute particulière doit être portée à l'hygiène alimentaire.

2) *Recommandations de la SFNEP chez l'Homme*

La Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNEP) va plus loin, et publie en 2012 dans la revue « Nutrition clinique et métabolisme » différents articles concernant les recommandations nutritionnelles chez les patients atteints de cancer. L'ensemble est résumé dans un fichier .pdf de 24 pages à destination des praticiens et disponible sur le site web de la SFNEP (TABLEAU XIII). La plupart de ces recommandations sont issues d'avis d'experts ou sont des recommandations de grade B selon l'ANAES, i.e. apparentées à une présomption scientifique (ANAES, 2000). Les informations de grade A, basées sur des preuves scientifiques établies, sont encore rares.

Un conseil diététique systématique est proposé en cas de dégradation de différents indices évaluant l'état de dénutrition du patient, prenant en compte la forme globale du patient, l'ingestat, la perte de poids... L'utilisation de ces indices est assez récente. De mauvais scores ont pu être associés à un plus mauvais pronostic ou à un coût d'hospitalisation plus élevé. Parmi eux, on trouve :

- Le PG-SGA (Patient Generated Subjective Global Assessment) (ANNEXE 2)
- Le SGA (Subjective Global Assessment)
- Le MNA (Mini Nutritional Assessment), qui est utilisé chez les patients de plus de 60 ans, et prend en compte des informations concernant la situation sociale ou le nombre de médicaments (Read et al., 2005).
- L'IMC (Indice de Masse Corporel), qui ne prend en compte que la taille et le poids

TABLEAU XIII : Extraits du Guide des recommandations nutritionnels de la SFNEP (2012) :
place de la pharmaconutrition chez les patients atteints de cancer

*VADS : Voies aéro-digestives supérieures

en préopératoire d'une chirurgie digestive oncologique programmée et à risque	Que le patient soit dénutri ou non, il est recommandé de prescrire pendant 5 à 7 jours un mélange nutritif utilisable par voie digestive contenant une association de pharmaconutriments (<i>L-arginine, acides gras oméga-3 et nucléotides</i>) (<i>grade A</i>)
en postopératoire d'une chirurgie digestive oncologique à risque	Chez le patient non dénutri, il n'est pas recommandé de prescrire, un mélange nutritif utilisable par voie digestive contenant une association de pharmaconutriments (<i>L-arginine, acides gras oméga-3 et nucléotides</i>) (<i>grade A</i>)
	Chez le patient dénutri, il est recommandé de poursuivre la prescription d'un mélange nutritif utilisable par voie digestive contenant une association de pharmaconutriments (<i>L-arginine, acides gras oméga-3 et nucléotides</i>). Il faut compléter cette pharmaconutrition par un apport protéino-énergétique suffisant pour couvrir les besoins nutritionnels du patient (<i>grade A</i>)
en postopératoire de chirurgie oncologique des VADS*	Il est recommandé de prescrire une pharmaconutrition enrichie en arginine (<i>grade B</i>)
en périopératoire d'une chirurgie oncologique programmée	Il n'est pas recommandé de prescrire systématiquement des émulsions lipidiques enrichies en acides gras oméga-3 (<i>grade C</i>). il n'est pas recommandé de prescrire de la glutamine quelle que soit la voie d'administration (<i>grade B</i>) ; de la glutamine par voie IV à forte dose est recommandée si la chirurgie est compliquée et nécessite une NP (0,2 à 0,4 g.kg-1 par jour soit 0,3 à 0,6 g.kg-1 par jour de GLN sous forme de dipeptide) sans dépasser 21 jours (<i>grade B</i>)
en chimiothérapie	La complémentation du mélange nutritif par des pharmaconutriments (<i>par voie orale ou parentérale</i>) n'est pas recommandée (<i>grade C</i>). Une complémentation par les acides gras oméga-3 n'est pas recommandée (<i>avis d'experts</i>). Cependant, en raison d'un possible effet anti-prolifératif des acides gras oméga-3 et d'un effet significatif sur le contrôle de la perte de poids, la réalisation d'essais cliniques comparatifs évaluant la survie et la qualité de vie est nécessaire (<i>avis d'experts</i>).
en situation palliative ou palliative avancée	L'utilisation de compléments nutritionnels oraux enrichis en acides gras oméga-3 n'a pas apporté de preuve d'amélioration de la qualité de vie ou de la survie. Chez le malade cachectique hors chimiothérapie, en situation palliative ou palliative avancée, et dans l'objectif de limiter la perte de poids, l'utilisation de compléments nutritionnels oraux enrichis en acides gras oméga-3 (2 g par jour d'acide eicosapentaénoïque pendant 8 semaines) est recommandée (<i>grade B</i>).

CONCLUSION PARTIELLE

*A l'heure actuelle il n'existe aucun consensus concernant l'alimentation du chien et du chat atteints de cancer. Les recommandations actuelles sont essentiellement des avis d'experts, comme celles de Korinn E. Saker et Kimberly A. Selting publiées dans le livre *Small Animal Clinical Nutrition* (Hand et al., 2010) (TABLEAU XIV). L'alimentation conseillée est riche en protéines et en lipides afin de subvenir aux besoins de l'animal en situation de stress pathologique. Les glucides sont limités au maximum afin de limiter l'effet Warburg. Des taux d'oméga-3 très élevés sont conseillés, parfois sans distinction, mais rappelons que leur nature et leur qualité est essentielle.*

Compte tenu des alimentations parfois étonnantes mises en place par les propriétaires de chiens et de chats, tout animal atteint de cancer devrait bénéficier d'un bilan nutritionnel, afin de vérifier a minima l'équilibre de sa ration actuelle. La décision de mise en place ou non d'un régime alimentaire particulier doit se faire après discussion avec le propriétaire. Compte tenu des effets dévastateurs et presque irréversibles de la cachexie, il apparait important de prévenir l'installation de cette cachexie en instaurant une alimentation adaptée rapidement après le diagnostic.

Aucun indice élaboré n'a été proposé chez le chien pour évaluer son statut nutritionnel. La surveillance de signes d'inconforts, de l'appétit, de la quantité de nourriture ingérée et du triage éventuel de la nourriture, est primordiale. Un suivi régulier du statut pondéral via la pesée et l'utilisation d'échelles imagées doit être effectué ; un suivi photographique de l'animal peut également être envisagé.

L'élaboration du régime alimentaire doit être réalisée en fonction de chaque patient, des affections intercurrentes, des toxicités éventuelles des traitements, mais également en fonction du budget de son propriétaire et de son mode de vie. Une prise en charge globale de la tumeur (antidouleurs, orexigènes ...) ainsi qu'une prise en charge des effets indésirables des traitements (toxicité gastro-intestinale, hépatique...) est indispensable. Une période de transition doit être respectée lors de l'introduction du nouveau régime alimentaire. Afin de favoriser la prise de nourriture et sa bonne assimilation, la ration journalière, idéalement hautement digestible, sera fractionnée en 3 voire 4 repas par jour si possible.

TABLEAU XIV : Recommandations nutritionnelles pour les chiens et chats atteints de cancer (Hand et al., 2010)

NUTRIMENT	RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA COMPOSITION DE L'ALIMENT
NFE (glucides digestibles)	<25%MS ou <20%EM
Lipides	20-40%MS ou 50-65%EM
Oméga-3	<5%
Oméga-6/Oméga-3	~ 1
Protéines	30-45% MS ou 25-40% EM chien 40-50%MS ou 35-45% EM chat
Arginine	>2%MS

II- La mode des régimes : entre info et intox

Au delà des recommandations officielles, les recettes et régimes « anticancer » abondent sur internet, bien qu'ils ne reposent bien souvent que sur des fondements erronés (Huebner et al., 2014). Les propriétaires de chiens et chats atteints de cancer s'y intéressent de plus en plus. Nous discuterons de leur réalité scientifique, et de leur intérêt ou non chez nos carnivores domestiques.

A) Le régime cétogène

1) *Le régime cétogène : la vision d'internet*

Sur internet, le régime cétogène, bien qu'il ne constitue pas un régime équilibré, est très prisé. On lui attribue un potentiel thérapeutique dans de nombreuses affections neurologiques (épilepsie, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, accidents vasculaires cérébraux), mais aussi dans le cadre du diabète ou du cancer. Ce régime est également fréquemment abordé dans le domaine du sport à haut niveau ou des régimes amincissants, dans le but de favoriser simultanément la prise de masse musculaire et la perte de masse grasse. Le régime Atkins, axé sur la perte de poids, en est directement inspiré et contient 60 à 70% de matières grasses. Les adeptes du régime cétogène évoquent une fatigue initiale passagère, que certains surnomment « céto-grippe », laissant place à une sensation de bien-être parfois appelée « délire cétogène ».

« I am experiencing the most nutty, silly sensations ever. Everything is funny. I can't stop giggling. My body feels oddly "floppy" » (témoignage partagé sur les réseaux sociaux)
« Je n'ai jamais rien ressenti d'aussi étrange. Tout est drôle. Je ne peux pas m'arrêter de rire. J'ai l'impression que mon corps est tout mou. »

Dans le cadre du cancer, le régime cétogène est l'application directe de la théorie de Warburg. Il permet en effet de reproduire les effets du jeun (diminution de la glycémie, de l'insulinémie...) sans pour autant limiter l'apport d'énergie. Certains préconisent un jeun initial à la réalisation d'une transition alimentaire, qui reste conseillée afin d'habituer l'organisme à la digestion des graisses. Le « ratio cétogène » employé varie de 2:1, soit 200g de lipides pour 100g de protéines et de glucides, à 4:1. Le ratio 4:1 est le plus fréquemment utilisé (Sremanakova et al., 2018). La teneur en glucides est limitée le plus possible.

Le régime cétogène s'est également répandu dans le domaine de l'oncologie vétérinaire, malheureusement loin des laboratoires de recherche. Au Texas, le Ketopet sanctuary (<https://www.ketopetsanctuary.com/>) accueille des chiens atteints de cancer et les place sous un régime cétogène, en complément de thérapies conventionnelles (chimiothérapie, radiothérapie, thérapie hyperbare...). Les chiens bénéficient d'imagerie, FDG-PET et analyses sanguines régulières qui permettent de confirmer un état de cétose contrôlée. Le Ketopet sanctuary est fortement mis en avant les réseaux sociaux, et participe à la propagation de ce régime chez l'animal.

Le protocole de traitement établi s'appuie sur des publications de chercheurs comme celles de Dominic D'Agostino, professeur à l'Université de Floride du Sud. L'une de ces études, réalisée sur un modèle métastatique murin, montre que l'utilisation d'un régime cétogène seul permet d'augmenter de plus de 50% la durée de vie des souris ayant subi une injection intrapéritonéale de cellules tumorales. Associé à la thérapie hyperbare, le régime cétogène aurait permis dans cette étude une augmentation de la moyenne de survie de 77.9%. (Poff et al., 2013). Le sanctuaire n'a jusqu'à présent pas fait de retour officiel sur ses résultats.

Quelques marques se sont engouffrées dans la brèche du régime cétogène, comme Valiant Pet Nutrition® ou Dr Harvey's®, en proposant des aliments complets ou des compléments alimentaires sous la forme de « prémix » commercialisés comme des compléments spécialement formulés pour accompagner un régime cétogène (FIGURE 14). Certains propriétaires aiment à utiliser ces formulations lors de voyages, mais l'équilibre minéro-vitaminique de telles rations reste à établir.



Médailles frais de boeuf Valiant Pet®

Ingrédients : Beef, Beef Heart, Broccoli, Green Beans, Coconut Oil, Chia Seeds, Red Cabbage, Sunflower Seeds, Beef Liver, Calcium Carbonate, Kelp Powder, Zinc Amino Acid Chelate, Vitamin E, Vitamin D3



Dr Harvey's® Paradigm Green Superfood Premix

Ingrédients : Broccoli, Green Beans, Bone Broth, Red and Green Bell Pepper, Cabbage, Pumpkin, Celery, Kelp, Alfalfa, Turmeric, Spirulina, Ginger, Red Clover, Milk Thistle, Slippery Elm, Dandelion, Cinnamon, Tricalcium Phosphate, Zinc Proteinate, Iron Proteinate, Vitamin E Supplement, Manganese Proteinate, Vitamin A Acetate, d-Calcium Pantothenate, Thiamine Mononitrate, Pyridoxine Hydrochloride, Riboflavin Supplement, Biotin, Vitamin B12 Supplement, Vitamin D3 Supplement, Folic Acid

FIGURE 14 : Deux exemples d'aliments commercialisés pour accompagner un régime cétogène chez le chien (informations distributeurs au 10/03/2018)

2) Conséquences cellulaires d'un régime cétogène

Dans un régime cétogène, les faibles apports en glucose ne permettent pas d'alimenter correctement le cycle de Krebs et conduisent à la raréfaction de l'oxaloacétate ; la synthèse de l'oxaloacétate depuis les acides aminés reste insuffisante pour assurer le bon fonctionnement du cycle de Krebs (FIGURE 15). Le régime étant également riche en lipides, le mauvais fonctionnement du cycle de Krebs et la forte β -oxydation conduisent à l'accumulation d'acétyl-CoA, qui est métabolisé en corps cétoniques, β -hydroxybutyrate, acétoacétate, et acétone. Les acides aminés cétogènes (essentiellement lysine, leucine, isoleucine), apportés en grande quantité, participent également à la formation de corps cétoniques. De même, les acides gras à chaîne moyenne (C6, C8 et C10) sont essentiellement cétoformateurs, et seraient particulièrement néfastes pour la cellule tumorale.

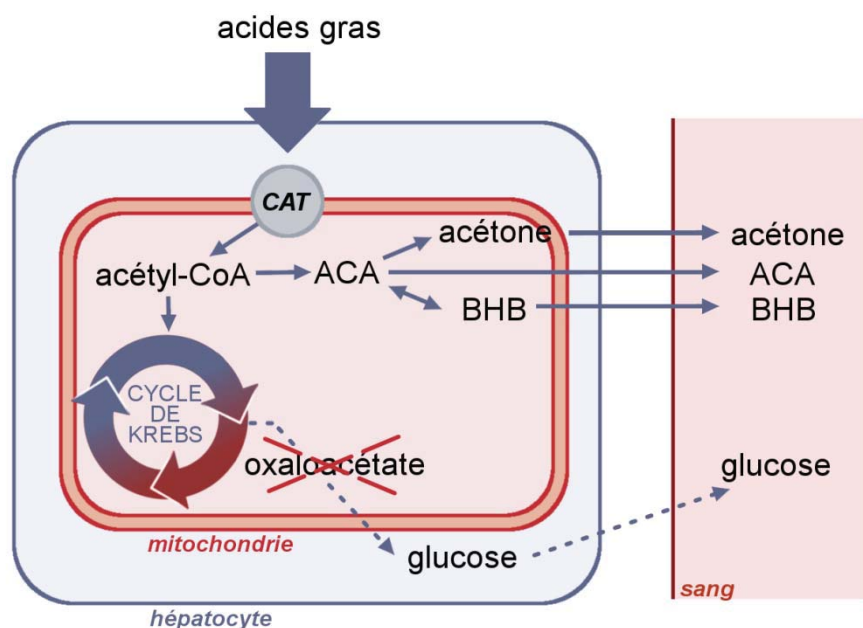


FIGURE 15 : La cétogénèse provient d'un dysfonctionnement du cycle de Krebs, d'après (Masino and Rho, 2012)

CAT : carnitine-acylcarnitine translocase, ACA : acéto-acétate, BHB : β -hydroxybutyrate

Ces corps cétoniques, supposés à l'origine du « délire cétoène », peuvent être utilisés comme source d'énergie directe par le cerveau, les reins, le cœur et les muscles. Leur degré d'utilisation par les cellules tumorales est encore mal connu. Certaines études appuient la théorie du modèle à deux compartiments : lorsque la glycémie est insuffisante, des cellules tumorales seraient capables d'utiliser les corps cétoniques générés par d'autres cellules comme les fibroblastes associés au cancer (Martinez-Outschoorn et al., 2012a). Certaines tumeurs, par exemple des cancers du sein, surexpriment différentes protéines impliquées dans le métabolisme des corps cétoniques, et seraient capables de les utiliser abondamment (Martinez-Outschoorn et al., 2012b). D'autres études font en revanche état d'une impossibilité à utiliser les corps cétoniques pour certaines cellules tumorales, comme des cellules tumorales lymphoïdes, les cellules issues de mélanome, de cancer colo-rectal ou d'autres cancers du sein (Poff et al., 2014).

Cependant, les taux importants de lipides de ce type de régime est néfaste au fonctionnement de la cellule tumorale. Les recherches effectuées dans les années 2010 montrent que les corps cétoniques, et plus particulièrement le β -hydroxybutyrate, jouent en plus de leur rôle de substrat énergétique un rôle majeur dans la régulation de l'inflammation et la protection contre le stress oxydatif. La richesse en graisses du régime cétoène permet par ailleurs un apport important en acides gras à valeur anti-inflammatoire comme les oméga-3 ou certains acides gras monoinsaturés (Cramer and Schmitt, 2016).

Enfin, les cellules tumorales restent particulièrement dépendantes de la glycolyse et de la voie des pentoses phosphates. Le manque de glucose induit un shift métabolique et les

oblige à utiliser lipides et protéines pour assurer leurs besoins. Cependant, les altérations de leur métabolisme oxydatif et la forte production de radicaux libres par le processus de β -oxydation les rendent incapables de prendre en charge de grandes quantités de lipides. L'importance du stress oxydatif généré outrepasserait le système antioxydant des cellules cancéreuses et pourrait provoquer la mort de la cellule tumorale (Cramer and Schmitt, 2016).

3) Etude scientifique de l'intérêt du régime cétogène en cas de cancer

Historiquement, le régime cétogène a été utilisé dès le début du XX^e siècle dans la gestion de l'épilepsie. Avec le développement des médicaments antiépileptiques dans les années 30, ce régime est ensuite progressivement tombé dans l'oubli, avant de refaire surface dans les années 90. Le régime cétogène est alors présenté comme une solution complémentaire face à l'épilepsie réfractaire au traitement médical, et notamment chez le jeune, qui utilise les cétones de manière plus efficace que les adultes. A l'heure actuelle, de nombreuses études rétrospectives ou prospectives, multicentriques, contrôlées, ont pu prouver l'efficacité de ce régime dans cette indication. Son mode d'action, qui repose essentiellement sur des modifications métaboliques affectant notamment la production de GABA, des modifications du pH et l'apport d'acides gras essentiels, reste encore un sujet d'études (Masino and Rho, 2012).

In vivo, les effets d'un régime cétogène sur l'évolution du cancer sont variables (Puchalska and Crawford, 2017). Une méta analyse récente portant sur 12 études menées sur des modèles murins suggère une augmentation du taux de survie (Klement et al., 2016). Sur les 12 études prises en compte dans cette méta-analyse, 8 études s'intéressaient à des tumeurs cérébrales, 2 à des tumeurs prostatiques, et 2 à des tumeurs colorectales. Le type de cancer, le mode de distribution (restriction alimentaire, nourrissage *ad libitum*) et le degré de cétose semblent être deux paramètres conditionnant l'effet positif ou non du régime cétogène sur le cancer (Seyfried et al., 2003). Une revue bibliographique de 13 articles portant sur des modèles murins confirme qu'un régime cétogène augmente la durée de survie moyenne et ralentit la croissance tumorale pour les tumeurs pancréatiques, prostatiques, gastriques, pulmonaires ou cérébrales (Khodadadi et al., 2017).

Peu de données cliniques existent sur des modèles non-murins. En 1995, deux cas pédiatriques de tumeurs cérébrales chez des enfants suivies par FDG-PETscan concordent avec les résultats du modèle murin (Nebeling et al., 1995). Plusieurs essais cliniques sur les tumeurs cérébrales sont actuellement en cours. Un aliment liquide KetoCal® (TABLEAU XV) est commercialisé sous forme de poudre pour la gestion des crises d'épilepsie réfractaire aux traitements médicamenteux chez l'enfant, et a pu être utilisé dans certaines études chez la souris (Zhou et al., 2007).

TABLEAU XV : Protéines, glucides et lipides totaux des produits Ketocal®
(informations Vidal)

	KETOCAL® 4/1	KETOCAL® 3/1
Energie	1,5 kcal/mL	2,7 kcal/mL
Protéines	14,4 g/100g	15,3 g/100g
Glucides	2,9 g/100g	7,2 g/100g
Lipides totaux	69,2 g/100g	67,7 g/100g

Une revue bibliographique systématique récente fait état de l'utilisation du régime cétogène chez les humains atteints de cancer (Sremanakova et al., 2018). Sur 2252 études identifiées, 2217 furent exclues, notamment lorsqu'aucun suivi de la cétose n'était réalisé. 3 essais cliniques à un seul bras, 3 études prospectives de cohorte, 1 revue rétrospective et 4 rapports de cas furent inclus. Seules deux études étaient contrôlées. 5 études concernaient des patients atteints de cancer du cerveau, et 1 étude des patients atteints de cancer colorectal. Les autres études portaient sur différents types de tumeurs. Les auteurs concluent au manque de preuves concernant les effets du régime cétogène sur l'anthropométrie, le métabolisme, la qualité de vie et sur le cancer, et déplorent l'hétérogénéité des différentes études, ainsi que le fréquent manque d'observance du régime parmi les patients. Les tumeurs de stade précoce ou de bas grade seraient plus susceptibles de répondre à un régime cétogène. Un effet positif a nettement été identifié chez des patients atteints de tumeurs cérébrales.

4) Les dangers du régime cétogène

Dans les différents essais cliniques menés chez l'Homme, la qualité de vie des patients était parfois détériorée, du fait des effets indésirables fréquents du régime cétogène : diarrhée, constipation, fatigue... Chez l'homme, la digestibilité et l'appétence d'un régime riche en graisses reste faible. Chez le chien, l'appétence est très bonne et les troubles gastro-intestinaux sont plus rares. Outre le risque d'acidocétose, le risque de pancréatite doit également être pris en compte. Chez l'Homme, d'autres effets secondaires ont pu être rapportés, comme un retard de croissance chez l'enfant, une hépatite, une sensibilité aux infections, ou des cas sporadiques de cardiopathies. Certains auteurs conseillent une complémentation en vitamine D, phosphore et calcium, le régime cétogène mis en place apparaissant carencé (Duchowny, 2005; Seyfried, 2012).

Les conséquences hépatiques du régime cétogène sont encore floues. Chez la souris, le régime cétogène provoque une stéatohépatite modérée, mais il permettrait également d'améliorer une stéatohépatite non alcoolique déjà existante. Chez l'Homme, l'utilisation d'un régime cétogène dans le cadre du traitement de la stéatohépatite non alcoolique est à l'étude (Schugar and Crawford, 2012). Chez le chat, très sensible à la lipidose hépatique, le régime cétogène reste à déconseiller fortement (Valtolina and Favier, 2017).

Un tel régime peut également être responsable d'effets secondaires plus graves : hypoglycémie, acidocétose, désordres électrolytiques.... Lorsque la cétonémie dépasse le seuil de réabsorption rénal, une cétonurie se met en place. Les cétones, présentés essentiellement sous forme d'anions, engendrent un appel d'eau dans les urines et limitent la réabsorption de Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} et Cl^- . Le volume intravasculaire est diminué et en résulte une mauvaise perfusion tissulaire. La formation de corps cétoniques entraîne également la libération de H^+ qui peuvent dépasser le système tampon de l'organisme et engendrer une acidémie (Seyfried, 2012)..

La cétonémie et l'hypoglycémie sont ainsi les deux paramètres principaux à contrôler. Différents protocoles de suivi d'un régime cétogène ont pu être proposés chez l'Homme. Des lecteurs rapides, sur le modèle des glucomètres, permettent un suivi facile de la cétonémie, tandis que des bandelettes urinaires permettent de mesurer de manière semi-quantitative la cétonurie. Les faux négatifs à la bandelette urinaire sont fréquents : la bandelette urinaire ne mesure pas les β -hydroxybutyrates, et la cétonurie peut être inhibée lors d'hypoglycémie, afin de limiter les pertes énergétiques. Un suivi sanguin semble plus pertinent (Seyfried, 2012).

L'ESSENTIEL

Si son intérêt thérapeutique reste à prouver dans le domaine de la cancérologie, le régime cétogène suscite la curiosité des chercheurs comme des propriétaires. Compte tenu de ses complications potentielles, il doit être fortement déconseillé aux chats, ainsi qu'aux chiens atteints d'hépatopathie, de pancréatopathie ou de toute affection engendrant des perturbations ioniques. L'équilibre minéro-vitaminique d'un tel régime constitue un challenge.

B) Jeun, restriction calorique et exercice

1) Jeun, restriction calorique et exercice : la vision d'internet

Le jeun et les régimes hypocaloriques ont parfois été présentés comme une réponse à de nombreuses affections : obésité, diabète, hypertension artérielle, rhumatismes, eczéma, psoriasis, asthme et affections allergiques. Ils permettraient également de mettre fin à certaines addictions. Il est utilisé de manière cyclique, pour « détoxifier l'organisme » via l'élimination de « mauvaises graisses ». Dans une situation de cancer, la mise au repos du

système digestif limiterait également les effets indésirables de la chimiothérapie. L'exercice physique permet d'obtenir une situation proche du jeun.

2) Jeun, restriction calorique et exercice : la réalité scientifique

Le jeun, la restriction calorique ou l'exercice conduisent tous à une glycémie diminuée. De nombreuses études appuient la théorie de Warburg, et suggèrent qu'une restriction en énergie limiterait la croissance tumorale, inhiberait l'angiogénèse, la formation de métastases et l'infiltration tumorale, favoriserait l'apoptose, et aurait des propriétés anti-inflammatoires, tandis que l'hyperglycémie accélérerait de manière linéaire la croissance tumorale. La restriction calorique conduisant néanmoins à la perte de poids et pouvant précipiter l'apparition de la cachexie, celle-ci n'est pas conseillée. Les effets du jeun ou de la pratique d'une activité sportive intense sur le développement du cancer sont encore incertains. En cas de cachexie, la pratique d'une activité sportive intense pourrait avoir des conséquences néfastes sur l'appareil cardio-vasculaire. De même, dans un contexte d'hyporexie, un jeun, même occasionnel, pourrait nuire au patient.

Dans un modèle de xénogreffe sous cutanée de cancer du sein, de mélanome ou de gliome sur des souris, 48 à 72h de jeun ont permis de sensibiliser la tumeur à la chimiothérapie (Lee et al., 2012). Des cycles de jeun réalisés sur moins d'une semaine permettraient de diminuer la croissance tumorale, sans nécessairement engendrer une perte de poids. Les études cliniques sur le jeun sont peu nombreuses. Une étude réalisée sur 20 chiens atteints de lymphomes a montré une diminution de l'incidence des troubles gastro-intestinaux secondaires à l'administration de doxorubicine (10% contre 67%) lors de jeun préalable à la séance de chimiothérapie (Withers et al., 2014). Selon les auteurs, sauf contreindication (faiblesse, dysorexie prolongée, insulinome...), un jeun préalable à la chimiothérapie pourrait être envisagé, bien que des études complémentaires sont nécessaires pour l'affirmer.

Chez l'homme, le maintien d'une activité sportive mixte (aérobie et non aérobie) pendant ou après le traitement anticancéreux s'avère très bénéfique aux patients atteints de cancer, en limitant l'installation de la cachexie, en diminuant la sensation de fatigue et en améliorant le confort de vie et le moral des patients. Une étude randomisée et contrôlée menée sur 122 patients atteints de lymphome a montré que plus de 40% des patients faisant de l'exercice présentaient une santé morale et physique améliorée après 6 mois de suivi, contre 15% environ pour les patients suivant une thérapie classique. Le *MENAC trial (Multimodal-Exercise, Nutrition and Anti-inflammatory Medication for Cachexia)* en fait l'un de ses axes de traitement. Cette étude prospective randomisée et contrôlée compare une approche thérapeutique multimodale (nutrition, exercices, AINS et oméga-3) avec une approche thérapeutique classique. Après un essai clinique de phase II prometteur, la phase III est actuellement en cours (Solheim TS, et al., 2018). L'exercice permettrait également de diminuer l'inflammation systémique liée à la tumeur. L'avancement actuel des études ne

permet pas de recommander un type d'exercice, une durée ou une intensité particuliers. De manière générale, les séances d'exercice devraient être réparties au cours de la semaine. L'observation de glycémie plus haute après l'effort, supposée conséquence de l'activation du cycle de Cori, a pu mener certains nutritionnistes à conseiller à leurs patients cancéreux d'éviter l'exercice le soir (Seyfried, 2012). L'exercice devrait être adapté à la forme physique de l'animal ; des séances courtes et des exercices de faible intensité ont pu être recommandées en cas de faiblesse, d'ostéoporose ou de tumeur osseuse métastatique. Les eaux chlorées sont à éviter après une séance de radiothérapie.

Notons que l'utilisation seule de substances hypoglycémiantes comme le 2-déoxyglucose (2-DG) s'est avérée infructueuse chez le rat. Utilisée en association avec un régime cétogène, elle aurait un effet synergique. Cependant des effets indésirables de ces molécules peuvent être décuplés par l'utilisation en association avec un régime cétogène, et d'autres études sont nécessaires avant de conseiller leur utilisation (Seyfried, 2012). L'utilisation de substances hypoglycémiantes reste déconseillée chez le chien et le chat.

L'ESSENTIEL

Même si son intérêt thérapeutique réel reste à prouver dans le domaine de la cancérologie, le régime cétogène suscite la curiosité des chercheurs comme des propriétaires. Compte tenu de ses complications potentielles, il doit être fortement déconseillé aux chats, ainsi qu'aux chiens atteints d'hépatopathie, de pancréatopathie ou de toute affection engendrant des perturbations ioniques. L'équilibre minéro-vitaminique d'un tel régime constitue un challenge.

En cas de cancer, la couverture du besoin énergétique journalier est essentielle. Compte tenu de l'analyse bénéfice risque, la restriction calorique doit être déconseillée. En cas de cachexie, la réalisation d'un exercice physique intense doit également être déconseillée. Le maintien d'une activité physique mixte, d'intensité adaptée tout au long de la maladie, doit en revanche être conseillé.

C) BARF et régimes crudivores

1) BARF et régimes crudivores : la vision d'internet

Le régime crudivore, tel qu'il est entendu chez l'homme, est entendu essentiellement comme un régime végétarien ou vegan. Si la consommation de légumes crus a été très fortement associée à une diminution du risque de développer un cancer, l'intérêt d'un régime crudivore en cas de cancer avéré n'a pas été étudié. Le régime crudivore reste malgré tout très populaire chez l'Homme, notamment dans sa version vegan et est fréquemment conseillé sur les réseaux sociaux (Link and Jacobson, 2008).

En réaction à l'industrialisation, ces régimes sont actuellement populaires parmi les propriétaires de chiens et chats, mais sont essentiellement carnés. Les détracteurs du BARF (*Bone and Raw Food*) évoquent différents arguments pour promouvoir ce mode d'alimentation : le lien entre le chien et son ancêtre loup, la volonté d'une alimentation plus naturelle pour leur animal, les liens parfois faits entre alimentation industrielle et tumeurs, allergies ou encore affections de l'appareil urinaire. L'association récente de la consommation de viande cuite et d'un taux élevé de cancers colorectaux chez l'Homme a conduit à la popularisation sans preuve scientifique valable de rations de type BARF par les propriétaires de chiens ou de chats atteints de cancers (Donaldson, 2004).

2) BARF et régimes crudivores : la réalité scientifique

Le premier défaut des rations de type BARF est de présenter un excès et un déséquilibre phosphocalcique, mais également des apports inadaptés en vitamine D, zinc, cuivre, vitamine A... D'après une étude allemande publiée en 2011, seules 24% des rations évaluées couvraient les besoins nutritionnels des animaux (Dillitzer et al., 2011). Leur second défaut est leur manque de salubrité ; en effet, la présence de *Salmonella spp.*, *E. coli*, *Yersinia enterocolitica* a été mise en évidence dans de la viande destinée à la consommation humaine comme dans des aliments crus à destination des animaux domestiques (Weese et al., 2005). Dans une étude publiée en 2002 des Salmonelles ont été retrouvées dans les selles de 30% des chiens nourris à base de viande crue. Dans le but d'éviter la contamination indirecte de l'Homme, a priori rare mais documentée, la FDA déconseille l'utilisation de viande crue dans l'alimentation des animaux domestiques. Un régime cru est d'autant plus déconseillé chez un animal atteint de cancer, dont la fonction immunitaire est déprimée. Les ingrédients d'origine animale devraient être cuits au moins 10 minutes à 82°C. La cuisson, outre la destruction d'agents bactériens, permet également de détruire certains facteurs antinutritionnels comme les inhibiteurs des protéases de l'œuf cru, l'antitrypsine des graines de soja ou la thiaminase présente dans le poisson cru (Evenepoel et al., 1998). La cuisson douce n'altère pas la qualité des protéines (Hand et al., 2010).

La question de l'intérêt d'une alimentation de type BARF correctement menée dans le soutien du chien ou du chat atteint d'une tumeur à faible médiane de survie peut se poser

mais n'a jamais réellement été étudiée, les rations ménagères, plus malléables et plus facilement équilibrées lui étant préférées. Depuis 1999 Thomas Sandberg mène au sein de sa Long Living Pets Research Foundation dans l'Utah une étude privée, en partenariat avec quelques vétérinaires. Cette étude vise à éprouver l'efficacité d'un régime cru chez le chien et le chat cancéreux. Son objectif est de former une base de donnée de 10 000 chiens and 5 000 chats souffrant de différentes tumeurs nourries selon un régime crudivore de type BARF, à base de mélange cru commercialisé ou de type « proies ». Les propriétaires sont invités à se procurer ses compléments alimentaires et son livre. Les données sont cependant difficilement utilisables, du fait de la grande variabilité des régimes mis en place par les propriétaires, et à ce jour aucun article sérieux n'a été publié à partir de ce case log.

L'ESSENTIEL

Même si son intérêt thérapeutique réel reste à prouver dans le domaine de la cancérologie, le régime cétogène suscite la curiosité des chercheurs comme des propriétaires. Compte tenu de ses complications potentielles, il doit être fortement déconseillé aux chats, ainsi qu'aux chiens atteints d'hépatopathie, de pancréatopathie ou de toute affection engendrant des perturbations ioniques. L'équilibre minéro-vitaminique d'un tel régime constitue un challenge.

D) Le régime alcalin

1) *Le régime alcalin : la vision d'internet*

Le régime alcalin repose sur la notion d'équilibre acido-basique ; toute souffrance cellulaire est susceptible de générer une acidification du milieu l'environnant, et d'être par conséquent responsable de manifestations cliniques variables selon les individus. On lui prête des vertus thérapeutiques dans de nombreux domaines : affections musculo-squelettiques, cardiopathies, maux de tête, diabète, hypertension artérielle...

Le régime alcalin se base sur les travaux des Drs Thomas Remer et Friedrich Manz, spécialistes de l'équilibre acide-base à l'Institut de recherche pour la nutrition des enfants à Dortmund en Allemagne. Dans les années 1990, ils proposent pour des aliments fréquemment consommés un calcul de leur « charge rénale acide potentielle », dans un but initial de gestion médicale des urolithiases. L'indice PRAL (« *Potential Renal Acid Load* »), exprimé en mEq, est calculé pour chaque aliment à partir de sa teneur en anions « acidifiants » (chlore, phosphore, sulfate et autres) et de la teneur en cations « alcalinisants » (sodium, potassium, calcium, magnésium). Il va ainsi de 23.6 mEq/100 g pour certains fromages en passant par 0 mEq/100 g pour les matières grasses jusqu'à environ -3 mEq/100 g pour les fruits et légumes. Le régime alcalin est donc essentiellement

axé sur la consommation de végétaux, et l'apport de céréales et de produits animaux est très limité (Remer and Manz, 1995).

$$\text{PRAL (mEq/j)} = 0,49 \times \text{protéines (g/j)} + 0,037 \times \text{phosphore (mg/j)} - 0,021 \times \text{potassium (mg/j)} - 0,026 \times \text{magnésium (mg/j)} - 0,013 \times \text{calcium (mg/j)}$$

Formule d'approximation du PRAL proposée par Remer & Manz

2) Le régime alcalin : la vision scientifique

Suite à la découverte du métabolisme de la cellule tumorale, de l'effet Warburg, de l'hyperlactatémie et de l'acidité résultantes dans le microenvironnement tumoral, les régimes alcalins ont été et sont toujours très populaires parmi les patients atteints de cancers. Sa popularité se base sur des approximations erronées concernant le pH tumoral et les impacts du régime alimentaire sur le pH de l'organisme.

Les premières mesures du pH tumoral, effectuées dans les années 1990 à l'aide de sondes à pH, vont dans le sens d'un milieu extracellulaire bien plus acide que la normale (5,6-7,6 contre 6,9-7,6). En ce sens l'hypothèse d'un effet antitumoral du régime alcalinisant semble raisonnable. Cependant de nouvelles méthodes d'évaluation du pH ont été développées, utilisant les principes de la Tomographie par Emission de Positrons (PET), de la Spectroscopie par Résonance Magnétique (MRS) ou encore de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et permettent d'accéder au pH non pas extracellulaire mais intracellulaire. Il semblerait que le pH intracellulaire tumoral ne soit non pas acide mais en réalité subnormal voire même plutôt basique. De récentes études montrent que le maintien d'un pH neutre est essentiel pour la tumeur. Par exemple, un pH trop acide favorise la stabilité de certains facteurs de transcription comme HIF ou mTOR. En conséquence, les protéines impliquées dans la régulation du pH intracellulaire sont souvent surexprimées dans les cellules tumorales et leur knock-down inhibe la croissance tumorale. Une surexpression des gènes de pompes à efflux pour les déchets du métabolisme tumoral (pyruvate, lactates, cétones, H⁺) comme NHE, CAX, CAIX, SLC4 a pu être mise en évidence dans certains cancers. (Cramer and Schmitt, 2016).

Des inhibiteurs de l'échangeur Na⁺/H⁺ NHE, de l'anhydrase carbonique CAX/CAIX, du MCT ont été mis au point et sont utilisés de manière prometteuse dans des essais cliniques, dans la mesure où ils perturbent l'homéostasie de la cellule tumorale. Le pantoprazole et l'oméprazole, inhibiteurs de la V-ATPase, limitent la croissance tumorale de xénogreffes de mélanomes. Une diminution du pH extracellulaire extratumoral a pu être mise en évidence. Cependant le pH extracellulaire impacte l'efficacité et la toxicité des drogues employées en chimiothérapie. Par exemple la doxorubicine, base faible, sera mieux assimilée et donc plus cytotoxique en milieu acide, tandis qu'elle sera plus toxique en milieu basique (Walsh et al.,

2015). L'utilisation des inhibiteurs de pompe à protons, facilement accessibles et à la toxicité relativement faible, permettrait d'abaisser le pH du milieu extracellulaire tumoral et de limiter les résistances aux molécules de chimiothérapie (Ferrari et al., 2013). De nombreux essais cliniques mettent ainsi à l'étude l'oméprazole ou le pantoprazole en combinaison d'autres traitements (Cramer and Schmitt, 2016). Dans une étude menée sur 93 patients atteints d'ostéosarcomes traités par exérèse ou amputation, l'administration d'ésoméprazole lors de chimiothérapie néo adjuvante permettait d'obtenir au niveau de la pièce d'exérèse des signes histologiques de bonne réponse au traitement (Ferrari et al., 2013).

Chez les animaux domestiques, les essais cliniques concernant la modification du pH tumoral sont rares. Un essai clinique de stade I/II mené par une équipe italienne concernant l'intérêt de l'ajout de lansoprazole au protocole de chimiothérapie classique (Walsh et al., 2015). Le lansoprazole permettrait d'inhiber les pompes à proton de la cellule tumorale et d'acidifier le milieu intratumoral. Cet essai clinique a été mené sur 27 chiens et 7 chats, face à un groupe contrôle de 10 chiens et 7 chats. Les types de tumeurs et les protocoles thérapeutiques employés étaient variables. L'ajout du lansoprazole a semblé bénéfique à tous, plus particulièrement aux animaux atteints de lymphome. Les auteurs attirent l'attention sur une régression complète d'un ulcère nécrotique secondaire à un lymphosarcome sur un bulldog, et sur la réponse d'un cas d'ostéosarcome spinal et d'un cas de carcinome métastatique des sacs anaux, tumeurs habituellement réfractaires au traitement. Un cas clinique publié dans le *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* en 2015 rapporte l'utilisation d'une combinaison de cyclophosphamide, de piroxicam et de lansoprazole chez un chien croisé de 15 ans atteint de carcinome bronchique. L'animal était également traité avec de l'eau alcaline. 14 mois après, au moment de la rédaction de l'article, le chien était toujours en vie et la tumeur semblait contenue (Walsh et al., 2015). Cet article rapporte également un cas de mélanome cutané multiple et métastasé chez un cheval Arabe de 10 ans. Des injections intralésionnelles de bicarbonate de sodium et de cisplatine associés à une complémentation alimentaire en bicarbonates de sodium ont été utilisées. En effet, compte tenu du format de l'animal, l'administration d'IPP était difficile à mettre en place. A la rédaction de l'article, le cheval était en rémission depuis 2 ans.

L'intérêt d'un régime alcalinisant reste cependant encore à prouver. L'induction d'une alcalose métabolique a été suggérée afin d'augmenter l'efficacité de certaines molécules de chimiothérapie. L'utilisation de bicarbonates en injectable a été initialement mise au point dans les années 50 par Tulio Simoncini, un médecin italien qui plaçait ses patients sous perfusion de bicarbonates. Tullio Simoncini, suite à des décès secondaires à sa thérapie, fut condamné à 5 ans et demi de prison pour escroquerie et homicides involontaires (par alcalose), et fut radié de l'ordre des vétérinaires italiens. Si l'utilisation de bicarbonates par

voie intraveineuse est aujourd'hui une aberration, son utilisation par voie orale ou locale mériterait d'être étudiée.

Les effets du régime alcalin sur le pH sanguin semblent très ténus. Les études menées montrent que sous un tel régime, si le pH urinaire est effectivement bien diminué (-1 unités), le pH sanguin n'est que peu modifié (-0,014 unités) (Fenton and Huang, 2016). Une revue bibliographique récente sur 13 publications parvient à la conclusion qu'aucune preuve scientifique ne justifie actuellement une promotion du régime alcalin ou d'eau de boisson alcaline à des fins de prévention (Fenton and Huang, 2016). L'intérêt de l'administration de bicarbonate de sodium a rarement été évalué. Quelques études montrent une efficacité de la complémentation orale en bicarbonate de sodium à diminuer le pH extracellulaire tumoral. Une étude publiée en 2009 conclut que l'utilisation per os de bicarbonate de sodium permet de diminuer le taux de métastase dans un modèle murin de cancer du sein (Robey et al., 2009). Les bicarbonates pourraient également s'avérer intéressants en utilisation locale ; une étude pilote randomisée portant sur 20 cas de carcinomes hépatocellulaires suggère une amélioration de la médiane de survie lors de l'ajout de bicarbonate de sodium dans un protocole de chémoembolisation transartérielle, avec 100% de réponses au traitement contre 63,6% ainsi qu'une plus forte diminution de taille de la tumeur, et ce sans plus de toxicité (Ming Chao et al., 2016).

L'ESSENTIEL

Il existe actuellement peu de preuves concernant l'efficacité d'un régime alcalin face au cancer. Historiquement, ce régime est fondé sur des inexactitudes concernant la régulation du pH dans les tissus tumoraux. Il semble que l'alimentation ne modifie que très peu les pH sanguin et tissulaire.

E) Les régimes végétariens et vegan

1) *Les régimes végétariens et vegan : la vision d'internet*

Le régime macrobiotique, également populaire parmi les patients atteints de cancer, a émergé en Asie avec Georges Ohsawa (1893-1966), autodidacte déçu de la médecine conventionnelle, et Michio Kushi (1926-2014). Le régime macrobiotique entre dans une démarche philosophique basée sur la conception taoïste du yin et du yang. Les légumes et les vitamines hydrosolubles sont yin, les céréales et vitamines liposolubles sont yang. Le régime comprend 50% à 60% de céréales complètes, 20 à 30% de légumes, 10% à 15% de légumineuses. Le poisson et les œufs sont autorisés en petite quantité, les autres produits animaux déconseillés (Harmon et al., 2015). Ce régime est actuellement largement divulgué par les disciples d'Ohsawa, et connaît un réel effet de mode, suivi par de nombreuses stars Hollywoodiennes. Des adeptes d'un régime macrobiotique drastique iront jusqu'à proposer en cures détoxifiantes des monodiètes de riz complet. Son utilisation ne repose sur aucune donnée scientifique.

Le régime Moerman séduit également les patients atteints de cancer. Ce régime a été mis au point par le médecin néerlandais Cornelis Moerman (1893 -1988). En expérimentant sur ses pigeons, il a développé dans les années 30 une méthode permettant « de guérir le cancer par la nutrition ». Son postulat de base consiste à dire qu'une déficience chronique en « 8 substances essentielles » conduirait à des perturbations métaboliques et à l'alcalose, instaurant ainsi un milieu favorable à la transformation des cellules normales en cellules cancéreuses. Les 8 substances, iode, acide citrique, levure, fer, soufre, vitamine A, vitamine D et vitamine E, sont proposées sous la forme de compléments alimentaires, et le patient est soumis à un régime lactovégétarien sévère. Aucune preuve scientifique de son efficacité n'a été publiée (Deplazes and Hauser, 1990).

2) *Les régimes végétariens et vegan : la réalité scientifique*

L'utilisation de nourritures industrielles végétarienne ou vegan (sans aucun produit animal) est théoriquement possible chez le chien et le chat si elles sont correctement complémentées et si les taux d'arginine, lysine, méthionine, tryptophane, taurine, fer, calcium, zinc, vitamine A et vitamines B sont corrects. Les risques de carences sont très importants chez le chat et la mise en place d'un aliment industriel de type végétarien ou vegan doit être découragée (Hand et al., 2010). Concernant les rations ménagères dites végétariennes ou vegan, elles restent impossibles à équilibrer sans user de nombreux compléments alimentaires. En effet les protéines d'origine végétale possèdent le plus souvent un spectre d'acides aminés incomplet contrairement aux protéines animales. Arginine, taurine, méthionine, tryptophane et carnitine sont le plus souvent manquants. Leur digestibilité est par ailleurs moins bonne que les protéines d'origine animale. Ce type de régime alimentaire est d'autant plus inadapté aux animaux atteints de cancer, pour lesquels

les carences, notamment en acides aminés, en vitamines du groupe B et en oméga-3 EPA et DHA peuvent précipiter l'apparition de la cachexie.

L'ESSENTIEL

Les régimes végétariens et a fortiori vegan, sont déconseillés chez l'animal atteint de cancer, a fortiori chez le chat. Le profil d'acides aminés est le plus souvent incomplet, et des carences en vitamines du groupe B et en acides gras sont fréquentes.

F) Divers

1) *La cure Gerson*

La cure Gerson a été mise au point par un médecin allemand exilé aux USA, le Dr Max Gerson (1881-1959), afin de traiter différentes affections chroniques comme la tuberculose ou le cancer. Ce régime joue essentiellement sur une balance sodium/potassium. Afin d'augmenter le taux sanguin de potassium, les jus de fruits frais et légumes sont l'un des éléments centraux du régime, avec les lavements au café (qui auraient une action cholérétique et détoxifiante) et la restriction en protéines d'origine animale. Ses effets secondaires peuvent être gravissimes ; des cas de coma hyponatrémique, choc septique, ou mort par déséquilibres électrolytiques sont rapportés. Si les publications de l'auteur annoncent un taux de guérison 70% to 90%, les revues de cas publiées par the National Cancer Institute (NCI) and the New York County Medical Society found n'ont pas montré son intérêt. (Cassileth, 2010) Ce régime est encore promu par l'Institut Gerson, qui possède deux cliniques, l'une à Mexico et l'une en Hongrie (<https://gerson.org/gerpress/>).

2) *Le régime Gonzalez*

Le régime Gonzalez est une variante de la cure Gerson, établie par un médecin américain le Dr Nicholas Gonzalez (1947-2015). Il repose essentiellement sur l'administration de compléments minéraux vitaminés, d'enzymes pancréatiques et de lavements au café. Les enzymes pancréatiques participeraient à la détoxification de l'organisme. Une étude effectuée en 2010 sur des volontaires souffrant d'adénocarcinomes pancréatiques inopérables a comparé son efficacité à celle d'une chimiothérapie à base de gemcitabine. Les patients traités par chimiothérapie survécurent 3 fois plus longtemps que les autres, et ce avec une meilleure qualité de vie (Chabot et al., 2010).

CONCLUSION PARTIELLE

Nombre de régimes censés lutter contre le développement du cancer ont pu être proposés. Leur fondement scientifique est généralement faible, voire inexistant. Les différentes recommandations émises chez l'Homme restent très vagues, faute de preuves scientifiques suffisantes. Chez le chien et le chat, les recommandations émises se basent essentiellement sur des avis d'experts. L'utilisation d'aliments riches en protéines de haute qualité, en arginine, en lipides, en oméga-3 à chaîne longue et pauvres en glucides fait sens, même si trop peu d'études scientifiques appuient ces recommandations. L'emploi de tels aliments chez le chien et le chat pourrait constituer une étude préclinique de qualité dans le domaine de la nutrition en oncologie humaine.

QUATRIEME PARTIE

-

EXEMPLES CHOISIS

-

Cette partie est composée de 5 exemples d'alimentations adaptées à des chiens et des chats atteints de cancer. Les rations ménagères ont été élaborées à l'aide de la version bêta du logiciel Vetnutri. Vetnutri est un logiciel de calcul de ration développé par le Dr Sébastien Lefebvre, accessible aux vétérinaires sur le site <http://www.vetbrain.fr>.

Le logiciel en version bêta utilise essentiellement la base de données CIQUAL. Les aminogrammes des différentes sources de protéines ne sont donc pas pris en compte dans cette version, mais le sera dans une prochaine version utilisant d'autres bases de données. Les teneurs affichées en minéraux et vitamines sont souvent inférieures aux taux réels. Les taux de folates ne sont également pas pris en compte.

Les recommandations indiquées correspondent aux recommandations du NRC chez l'animal sain (NRC, 2006), à l'exception des recommandations concernant les RPC recommandés, qui sont issus des publications de Géraldine Blanchard, notamment le livre « *L'alimentation des chiens* » et du dossier pour la *Dépêche Technique* de décembre 2002 intitulé « *Nutrition clinique des carnivores domestiques* » (Blanchard and Paragon, 2008; Blanchard G. and Paragon B.M., 2002). Elles concernent également les animaux sains.

Dans cette partie, les analyses nutritionnelles présentées sont essentiellement exprimées en g/Mcal, mg/Mcal, UI/Mcal de BEE. Sauf mention contraire, les valeurs exprimées en g/Mcal, mg/Mcal, UI/Mcal se réfèrent toujours au BEE de l'animal, et non à la teneur énergétique de l'aliment.

Lors de la prescription d'aliment industriel, plus que de conseiller une gamme en particulier, il est important que le vétérinaire ait un regard critique sur sa prescription, et soit capable de s'adapter aux besoins de chaque animal, ainsi qu'aux attentes de son propriétaire.

I- EXEMPLE I (rations ménagères)

A) RAMBO

Rambo est un chien Berger allemand mâle castré de 8 ans. Lors de sa dernière consultation vaccinale annuelle, son vétérinaire traitant met en évidence une adénomégalie mandibulaire et préscapulaire. Des cytoponctions révèlent un lymphome centroblastique polymorphe. Le bilan d'extension place Rambo en stade III. Un protocole LCOP est initié ; la première injection de L-asparaginase a bien été tolérée. Ses propriétaires souhaitent adapter la ration de Rambo à sa condition actuelle.

Rambo pèse 27kg et présente une NEC de 3/5. Il vit en maison avec accès au jardin, sans autre congénère. Ses propriétaires le sortent 3 fois par jour, pour un total d'activité d'environ 1h30 par jour. Une promenade de 2h en moyenne est rapportée durant le weekend. Ses besoins énergétiques à l'entretien sont évalués à 1540kcal, et ses besoins énergétiques journaliers à 1182kcal.

Rambo mange actuellement des croquettes d'animalerie distribuées en deux repas par jour selon son poids. Aucun antécédent pathologique n'est rapporté. Aucune contrainte financière ou temporelle n'étant évoquée, le passage à une alimentation ménagère est proposé (TABLEAU XVI).

TABLEAU XVI : 3 rations différentes répondant aux besoins de Rambo

RATION 1	RATION 2	RATION 2
750g de steak haché 5%MG 16g d'huile de colza 300g de courgettes 18g de Canine Ca:P 3 2,4g d'oméga-3 soit 4 gélules Omegabiane EPA	500g de steak haché 10% 180g de sardines à l'huile essorées 16g d'huile de colza 300g de courgettes crues 12g de Canine Ca 2,4g d'oméga-3 soit 4 gélules Omegabiane EPA	450g de blanc de poulet sans la peau, cuit 16g d'huile de colza 300g de courgettes crues 250g de riz blanc cuit 16g de Canine Ca 2,4g d'oméga-3 soit 4 gélules Omegabiane EPA

B) Analyse des rations proposées

Les trois rations apportent une énergie équivalente au BE de Rambo.

Le choix de la source de protéines est essentiellement réalisé en fonction du RPC ciblé et du budget du propriétaire. L'utilisation de blanc de poulet permet d'obtenir le RPC le plus élevé, mais peut s'avérer coûteuse. L'utilisation de steak haché congelé à 5, 10 ou 15% de matière grasse permet au propriétaire de limiter ses frais, mais ne permet pas d'obtenir un RPC aussi élevé que le poulet. Les trois rations proposées ici sont riches en protéines, et fournissent la totalité des acides aminés nécessaires à Rambo. Par exemple, selon l'USDA, 100g de blanc de poulet ou 100g de steak haché à 5% de matières grasses fournissent environ 1,2g d'arginine aux 100g. La première ration apporte ainsi 4,6g/Mcal d'arginine.

L'un des effets indésirables éventuels d'un RPC par rapport au BE supérieur à 90g/Mcal est l'apparition de troubles digestifs. Dans la troisième ration, le riz, distribué collant, apporte de la digestibilité à la ration ; cette dernière peut être proposée si Rambo ne tolère pas les précédentes. Elle a l'inconvénient d'apporter une quantité importante de riz et donc de glucides. Il est tout à fait possible d'augmenter la part de viande, tout en diminuant la part de riz afin de respecter les besoins énergétiques de Rambo, jusqu'à trouver le rapport viande/riz idéal. La diminution de la quantité de viande permet également de limiter le taux de phosphore de la ration, bien que le poulet reste relativement riche en phosphore. Le choix du complément multivitaminé est fonction de la ration, et notamment de ses apports en phosphores. Par exemple ici pour la troisième ration, qui est au poulet, le Canine Ca est préféré au Canine Ca:P 3. La quantité de complément minéro-vitaminé est adaptée de manière à équilibrer le rapport Ca/P.

Seule la ration contenant des sardines est naturellement source d'oméga-3 à chaîne longue EPA et DHA. En revanche, les taux d'EPA et DHA ne pouvant être garantis, une complémentation adjuvante est conseillée. Les sardines ont l'inconvénient d'apporter beaucoup de vitamine D, et la dose maximum recommandée peut être facilement dépassée. D'autres poissons, comme le saumon, auraient pu être employés. Le poulet apporte possède un ratio oméga-6/oméga-3 un peu plus élevé que les autres sources protéiques proposées ; cependant, une fois complétement en huile de poisson, la ration apporte néanmoins EPA et DHA en quantité intéressante et le ratio proche de 2 n'est pas problématique.

TABLEAU XVII : Analyse nutritionnelle des différentes rations proposées aux propriétaires de Rambo

légende : ↑ augmenté ↓ diminué ↔ équivalent ? incertain
recommandations : (NRC 2006, Blanchard et Paragon, 2008 ; Blanchard et Paragon, 2002)

RAMBO (CHIEN)					RATION	RATION	RATION
BEE=130*PV ^{0,75}		BE=k1*k2*k3*k4*130*PV ^{0,75}		k4=1,2	1	2	3
BEE=1540kcal BE=0,8*0,8*1,2*130*27 ^{0,75} =1182kcal					Bœuf	Bœuf + Sardines	Poulet
	min	recommandé	max	cancer			
Energie (kcal)	-	-	-	-	1185	1233	1168
Glucides							
Glucides (%MS)	-	-	-	<25	9	5	31
Protéines							
Protéines (%MS)	8		-	30-45	68,7	64,2	50
RPC aliment (g/Mcal)	20	60	-	75-112,5	141,7	127,4	119
RPC par rapport au BEE	-	-	-	-	109,0	102,0	91,8
Lipides							
Lipides (%MS)	-	-	-	20-40	21,9	26,0	10,83
Omega-3 (%MS)	-	-	-	<5	1,2	2,5	1
Omega-3 (g/Mcal)	-	-	-	-	1,9	4,0	1,9
Omega-6 (g/Mcal)	-	-	-	-	2,7	3,7	3,4
Omega-6/ Omega-3	-	-	-	~1	1,4	0,9	1,8
DHA + EPA (g/Mcal)	-	0,11	2,8	-	0,8	2,7	0,8
AA (g/Mcal)	-	-	-	-	0,2	0,2	0,1
Minéraux							
Phosphore (g/Mcal)	-	0,75	-	↔ ? [SL1]	1,6	1,1	1,2
Calcium (g/Mcal)	-	1	-	↔ ?	1,8	1,5	1,5
P/Ca	-	1-2	-	↔ ?	1,2	1,4	1,3
Sodium (g/Mcal)	-	0,2	>1,5% MS	↔ ?	0,2	0,5	1,0
Fer (mg/Mcal)	-	7,5	-	↑ ?	23,3	17,1	11,2
Cuivre (mg/Mcal)	-	1,5	-	↓ ?	1,7	1,1	1,6
Zinc (mg/Mcal)	-	15	-	↑ ?	34,4	23,4	11,3
Sélénium (mg/Mcal)	-	87,5	-	↑ ?	73,5	100,0	86,6
Vitamines							
Vitamine A (UI/Mcal)	-	1263	53333	↔	2598	2205	2946
Thiamine (B1) (mg/Mcal)	-	0,56	-	↑ ?	0,9	1,1	1,9
Cobalamine (µg/Mcal)	-	8,75	-	↑ ou ↓	107,0	115,0	38,9
Vitamine D (UI/Mcal)	-	136	800	↔ ?	282,5	596,4	292
Vitamine E (UI/Mcal)	-	7,5	-	↑	39,8	66,1	38,8

II- EXEMPLE II (rations ménagères)

A) FELINE

Féline est une chatte femelle stérilisée de 9 ans opérée récemment d'une masse sous-cutanée de 2cm en région interscapulaire. L'histopathologie révèle un fibrosarcome ; l'examen des marges montre une exérèse incomplète en profondeur. Le bilan d'extension s'avère négatif. La propriétaire est avertie du fort risque de récurrence, mais ne souhaite pas réaliser une seconde chirurgie plus délabrante ou mettre en place un traitement adjuvant de curiethérapie, de radiothérapie ou de chimiothérapie.

Féline est également atteinte d'une insuffisance rénale de stade IRIS II, non protéinurique et non hypertensive, diagnostiquée par son vétérinaire traitant. Compte tenu de son insuffisance rénale, le choix est fait de ne pas utiliser d'anti-inflammatoires COX-2 spécifiques.

Féline pèse actuellement 3kg, et présente une NEC de 2/5, et présente une discrète amyotrophie. Son poids idéal est évalué à 3,37kg. Sa propriétaire rapporte un appétit parfois capricieux. Son besoin énergétique à l'entretien est évalué à 226kcal, et son besoin énergétique journalier à 173,5kcal.

Des croquettes et de la pâtée de type rénal avaient été prescrits par le vétérinaire traitant, et sa propriétaire lui donne parfois des à côté (blanc de poulet, thon...). Elle souhaiterait mettre en place une ration ménagère. Trois variations de la même ration lui sont proposées (TABLEAU XVIII).

TABLEAU XVIII : 3 rations différentes répondant aux besoins de Féline

RATION 1	RATION 2	RATION 3
60g de steak haché 5% 8g huile de colza soit 1càc rase 150g de courgettes crues 4g Little Ca 0,6g d'oméga-3 soit 1 gélule d'Omegabiane EPA	56g thon au naturel égoutté 8g d'huile de colza 200g de courgettes crues 3g Little Ca 0,6g d'oméga-3 soit 1 gélule d'Omegabiane EPA	80g de lieu ou colin 8g d'huile de colza 150g de courgettes crues 3g Little Ca 0,6g d'oméga-3 soit 1 gélule d'Omegabiane EPA

B) Analyse des rations proposées

Ces trois rations contiennent des courgettes en grande quantité qui permettent de couvrir une partie du besoin en eau suffisant pour Féline. L'installation d'une fontaine à eau est également préférable en cas d'insuffisance rénale, afin d'inciter le chat à boire le plus possible.

Le RPC de ces rations est proche de 70, ce qui reste raisonnable pour un chat atteint d'insuffisance rénale, tout en couvrant les besoins énergétiques, protéiques et lipidiques liés à l'existence concomitante d'un cancer. La deuxième ration possède un taux un peu plus élevé (80 environ), mais possède l'avantage d'être très facile à préparer, 56g de thon correspondant au contenu égoutté d'une petite boîte de conserve de thon au naturel. Les taux de phosphore, autour de 1g/Mcal, restent également raisonnables. L'utilisation de poissons plus gras comme le thon ou les sardines à l'huile égouttées conduit généralement à l'obtention d'un RPC moins élevé. Le thon et les sardines ont l'inconvénient d'être parfois très riches en vitamine D.

Là encore, chaque des rations est complétée en acides gras oméga-3 à chaîne longue.

Le thon en boîte, contrairement aux croyances populaires, n'est pas extrêmement salé (le plus souvent autour de 1g aux 100g). L'essentiel du sel se retrouve cependant dans le jus, qu'il vaut mieux éviter de distribuer. Quoiqu'il s'agisse d'un très bon exhausteur de goût, pour l'homme comme pour les animaux, le sel pourrait précipiter la survenue d'une hypertension artérielle, ou encore aggraver une affection cardiaque. L'excès de sel n'est pas recommandé, tout particulièrement chez les patients atteints d'insuffisance rénale (Hand et al., 2010).

TABLEAU XIX : Analyse nutritionnelle des différentes rations proposées aux propriétaires de Féline

légende : ↑ augmenté ↓ diminué ↔ équivalent ? incertain
recommandations : (NRC 2006, Blanchard et Paragon, 2008 ; Blanchard et Paragon, 2002)

FELINE (CHAT)					RATION 1	RATION 2	RATION 3
BEE=100*PV ^{0,67}		BE=k2*k3*k4*100*PV ^{0,67}		k4=1,2	Bœuf	Thon	Lieu
BEE=225,9kcal							
BE=0,8*0,8*1,2*100*3,37 ^{0,67} =173,5kcal							
	min	recommandé	max	cancer			
Energie (kcal)	-	-	-	-	179,0	169,5	169,4
Glucides							
Glucides (%MS)	-	-	-	<25	10,2	11,4	9,2
Protéines							
Protéines (%MS)	16		-	40-50	45,6	50,4	44,7
RPC aliment (g/Mcal)	40	70-80	-	100-125	89,2	107,4	92,23
RPC par rapport au BEE	-	-	-	-	70,69	80,5	69,1
Lipides							
Lipides (%MS)	-	9	33	20-40	33,9	26,1	31,7
Omega-3 (%MS)	-	-	-	<5	3,1	3,2	5,3
Omega-3 (g/Mcal)	-	-	-	-	4,7	5,1	8,2
Omega-6 (g/Mcal)	-	-	-	-	7,0	6,7	6,6
Omega-6/Omega-3	-	-	-	~1	1,5	1,3	0,8
DHA + EPA (g/Mcal)	-	0,025	-	-	1,3	1,9	1,5
AA (g/Mcal)	-	0,0015	-	-	0,1	0,005	0,004
Minéraux							
Phosphore (g/Mcal)	-	0,64	-	↔ ?	1,0	0,9	1,0
Calcium (g/Mcal)	-	0,72	-	↔ ?	1,9	1,5	1,5
P/Ca	-	1-2	-	↔ ?	2,0	1,7	1,5
Sodium (g/Mcal)	-	0,2	>1,5% MS	↔ ?	0,2	0,8	0,8
Fer (mg/Mcal)	-	20	-	↑ ?	21,8	14,4	13,1
Cuivre (mg/Mcal)	-	1,2	-	↓ ?	2,3	1,9	1,8
Zinc (mg/Mcal)	-	18,5	-	↑ ?	30,1	15,8	15,5
Sélénium (mg/Mcal)	-	75	-	↑ ?	158,0	735,4	161,2
Vitamines							
Vitamine A (UI/Mcal)	-	833	83333	↔	6011	4922	4695
Thiamine (B1) (mg/Mcal)	-	1,4	-	↑ ?	5,4	4,2	4,3
Cobalamine (µg/Mcal)	-	5,6	-	↑ ou ↓	264,9	366,6	257,1
Vitamine D (UI/Mcal)	-	70	7520	↔ ?	522,3	659	527,6
Vitamine E (UI/Mcal)	-	10	-	↑	63,6	81,8	62,1

III- EXEMPLE III (aliment industriel dédié)

A) BENJI

Benji est un chien mâle stérilisé West Highland White Terrier de 6 ans de 7kg atteint d'un carcinome transitionnel de la vessie non métastasé, ayant entraîné récemment un épisode de dysurie. La NEC de benji est évalué à 3/5. Une chirurgie d'exérèse est réalisée. Un immunomarquage de COX-2 montre une forte positivité au niveau des foyers carcinomateux. Un traitement à base de firocoxib *per os* est mis en place à la dose de 5mg/kg/jour en une prise. Une alimentation adaptée à sa condition est proposée. Ses propriétaires acceptent et prennent rendez-vous en consultation de nutrition. Ils ne souhaitent cependant pas préparer de ration ménagère pour Benji, faute de temps.

Le besoin énergétique de Benji est évalué à 537kcal par jour. Une boîte de pâtée Prescription Diet™ Canine n/d™ (360g) apporte 552kcal par jour.

B) Analyse de la ration

La pâtée Prescription Diet® Canine n/d est le seul aliment industriel spécialement formulé pour les chiens atteints de cancer. Il s'agit exclusivement d'un aliment humide. Sa formulation de base essentiellement sur les différents travaux de recherche menés par Ogilvie et son équipe (Ogilvie et al., 1993). Son taux de glucides est limité (20,88% MS), au profit des taux de protéines (34,34%MS) et de lipides (36,36%MS). Les protéines et lipides présents dans l'aliment sont extrêmement digestibles et sa teneur énergétique est élevée (TABLEAU 21). Des taux d'arginine relativement élevés sont garantis (2,93%MS), et l'aliment est fortement complétementé en oméga-3 (7,64%MS) issus d'huiles de poisson.

Les inconvénients principaux du Prescription Diet® Canine n/d sont à la fois son coût (environ 3€ par jour pour un chien de 10kg) et sa forme (pâtée), mais il peut être intéressant chez les chiens de petit gabarit. Le RPC par rapport au BEE peut également être relativement faible. Par exemple, si Benji avait été stérilisé, les 285g de pâtée Prescription Diet® Canine n/d calculés pour répondre à ses besoins énergétiques ne lui apporteraient qu'un RPC de 52,0.

TABLEAU XX : Analyse nutritionnelle d'une ration à base de Prescription Diet® Canine n/d pour Benji

légende : ↑ augmenté ↓ diminué ↔ équivalent ? incertain
recommandations : (NRC 2006, Blanchard et Paragon, 2008 ; Blanchard et Paragon, 2002)

BENJI (CHIEN)					HILL'S n/d
BEE=130*PV ^{0,75}		BE=k1*k2*k3*k4*130*PV ^{0,75}		k4=1,2	
BEE=618kcal					360 g (soit 1 boîte)
BE=0,8*1,2*130*8 ^{0,75} =593kcal					
	min	recommandé	max	cancer	
Glucides					
Glucides (%MS)	-	-	-	<25%MS	20,9%MS
Energie (kcal)	-	-	-	-	583 kcal
Protéines					
Protéines (%MS)	8	-	-	30-45	34,3
RPC aliment (g/Mcal)	-	-	-	75-112,5	66,5
RPC par rapport au BEE	20	60	-	-	65,6
Arginine	0,7 g/Mcal	0,88 g/Mcal		>2%MS	5,3 g/Mcal 2,9%MS
Lipides					
Lipides (%MS)	-			20-40	36,4
Omega-3 (%MS)	-	-	-	<5	7,6
Omega-3 (g/Mcal)					14,6
Omega-6 (g/Mcal)	-	-	-	-	5,6
Rapport Omega-6/Omega-3	-	-	-	~1	0,38
DHA + EPA (g/Mcal)	-	0,11	2,8	-	5,93
Minéraux					
Phosphore (g/Mcal)	-	0,75	-	↔ ?	1,1
Calcium (g/Mcal)	-	1	-	↔ ?	1,3
P/Ca	-	1-2	-	↔ ?	1,2
Fer (mg/Mcal)	-	7,5	-	↑ ?	211,7
Cuivre (mg/Mcal)	-	1,5	-	↓ ?	3,36
Zinc (mg/Mcal)	-	15	-	↑ ?	52,0
Vitamines					
Vitamine A (UI/Mcal)	-	1263	53333	↔	29530
Thiamine (B1) (UI/Mcal)	-	0,56	-	↑ ?	13,2
Vitamine D (UI/Mcal)	-	136	800	↔ ?	563,7
Vitamine E (UI/Mcal)	-	7,5	-	↑	118,4

TABLEAU XXI : Composition du Prescription Diet® Canine n/d
(informations fabricant au 01/02/2018)

	DANS L'ALIMENT	MATIERE SECHE	POUR 100 KCAL EM
Digestibilité des protéines	90 %	-	-
Digestibilité des graisses	96 %	-	-
Digestibilité des glucides	100 %	-	-
EM/100g (NRC 2006)	162kcal	548,12kcal	-
Protéines	10.2 %	34.34 %	6.85 g
Arginine	0.86 %	2.9 %	577.18 mg
Taurine	766.42 mg/kg	2580.54 mg/kg	51.44 mg
Acides aminés ramifiés	1.67 %	5.62 %	1.12 g
Matières grasses	10.8 %	36.36 %	7.25 g
Acides gras Oméga-3	2.27 %	7.64 %	1.52 g
Acides gras Oméga-6	0.87 %	2.93 %	583.89 mg
Omega-6/Omega-3	0,38	-	-
EPA + DHA	1,67%	5,57%	1,0 g
Acide folique	0.25 mg/kg	0.84 mg/kg	0.02 mg
Glucides (ENA)	6.2 %	20.88 %	4.16 g
Cellulose (brute)	0.9 %	3.03 %	604.03 mg
Humidité	70.3 %	-	47.18 g
Phosphore	0.17 %	0.57 %	114.09 mg
Calcium	0.2 %	0.67 %	134.23 mg
Potassium	0.3 %	1.01 %	201.34 mg
Zinc	80.75 mg/kg	271.89 mg/kg	5.42 mg
Cuivre	5.22 mg/kg	17.58 mg/kg	0.35 mg
Fer	329.01 mg/kg	1107.78 mg/kg	22.08 mg
Magnésium	0.02 %	0.07 %	13.42 mg
Sodium	0.07 %	0.24 %	46.98 mg
Thiamine	19.6 mg/kg	65.99 mg/kg	1.32 mg
Riboflavine	4.75 mg/kg	15.99 mg/kg	0.32 mg
Niacine	35.46 mg/kg	119.39 mg/kg	2.38 mg
Pantothénate	9.23 mg/kg	31.08 mg/kg	0.62 mg
Vitamine A	45890.6 IU/kg	154514 IU/kg	3079.91 IU
Vitamine D	875.97 IU/kg	2949.39 IU/kg	58.79 IU
Vitamine E	183.63 mg/kg	618.28 mg/kg	12.32 mg

IV- EXEMPLE IV (croquettes et pâtée)

A) TOM

Tom est un chat mâle européen castré de 10ans, opéré en marges saines d'un mastocytome cutané nouvellement diagnostiqué. Le bilan d'extension a révélé une atteinte splénique qui a également motivé la réalisation d'une splénectomie. Ses propriétaires ne rapportent aucun antécédent. Tom pèse actuellement 4,5kg est présente une NEC évaluée à 3/5. Ses propriétaires ont un budget limité et ne souhaitent pas préparer une ration ménagère pour leur chat.

B) Discussion

Si la ration ménagère reste le meilleur choix, les alternatives sont nombreuses et simples à mettre en place pour les propriétaires pouvant difficilement mettre en place une ration ménagère, faute de temps ou de moyens. A défaut, on utilisera un aliment à teneur restreinte en glucides à haute teneur en énergie, en protéines et en lipides. La comparaison des différents aliments disponibles entre eux doit s'effectuer en prenant en compte leur taux d'humidité et de leur teneur en énergie. L'expression de leurs teneurs analytiques respectives en g/Mcal est essentielle. A l'heure actuelle, de nombreuses gammes sont disponibles sur le marché (TABLEAUX XXII à XXV, FIGURES 16 et 17).

Une complémentation parallèle en oméga-3, à hauteur de 1mg/Mcal de BE est conseillée, en privilégiant les sources d'oméga-3 à chaîne longue. L'apport d'oméga-3 sous forme d'huile de saumon ou de krill, directement sur les croquettes, peut permettre d'augmenter l'appétence de la ration. On préférera cependant utiliser des gélules, dont la teneur en oméga-3 est garantie. Chez le chat, on préférera mettre en place une bi-nutrition alliant alimentation humide et alimentation sèche. Cette option est à la fois facile à mettre en œuvre, d'un coût raisonnable, et présente l'avantage d'humidifier la ration du chat. Par ailleurs, les aliments humides sont souvent plus pauvres en glucides.

L'une des possibilités est de choisir un aliment de type diabète (TABLEAU 22). Deux approches sont utilisées dans les aliments de type diabète : pauvre en glucides et riche en protéines ou riches en fibres. Chacun de ces types de régime permet d'une meilleure régulation de la glycémie chez les animaux diabétiques. Par exemple, Tom pourrait recevoir 80g de m/d en boîte et 40g de croquettes m/d associées à une complémentation en oméga-3 DHA et EPA (250mg), pour un total de 262kcal, un RPC par rapport au BEE de 101g/Mcal et un rapport oméga-6/oméga-3 de 4,4.

Les aliments destinés aux animaux convalescents, aux chiots et chatons peuvent convenir sur de jeunes animaux (TABLEAU XXIII, TABLEAU XXIV). Ces aliments ont l'avantage d'être souvent riches en énergie, en protéines et en lipides, et d'être très appétants. Certaines gammes présentent des apports en EPA et DHA intéressants. Il est cependant

difficile de certifier la bonne conservation des AGEPI, et l'on préférera une complémentation sous forme de gélules. Ils sont malheureusement souvent trop riches en phosphore et en sodium pour des animaux plus âgés.

Certaines gammes de croquettes sont également riches en EPA et DHA, comme la gamme Omega Support de Specific® ou la gamme Mobility de Royal Canin®. La quantité de glucides reste généralement élevée dans ces gammes. Ces aliments ont, du fait de leur forte teneur en gras, l'avantage d'être généralement appréciés et d'être relativement riches en énergie. Il s'agit d'une bonne alternative lorsque les propriétaires ne souhaitent pas s'investir outre mesure dans l'alimentation de leur animal. Les taux de phosphore restent cependant élevés pour un animal de l'âge de Tom.

Les aliments dits « sans céréales », très à la mode, pourraient également constituer une alternative intéressante. Cependant peu de marques mettent à disposition une composition analytique complète permettant au vétérinaire d'analyser la réelle qualité de ces références, et « sans céréales » ne veut pas dire sans glucides, certains paquets de croquettes sans céréales affichant plus de 40%MS de glucides. Les taux de phosphores ainsi que la digestibilité de ces croquettes sont parfois inadaptés. La patate douce ou les pois, qui remplacent fréquemment les céréales, sont notamment à l'origine de leur digestibilité moindre. Ces aliments ne seront pas exposés ici.

TABLEAU XXII : Exemples d'aliments secs complets de type diabète pouvant à défaut être utilisés chez le chat atteint de cancer (informations fabricants, NR : non renseigné)

	HILL'S® w/d	HILL'S® m/d	ROYAL CANIN® Diabetic	ROYAL CANIN® Obesity	PROPLAN® DM	VIRBAC® HPM W1	VIRBAC® HPM W2	ROYAL CANIN® Mobility	SPECIFIC® Omega Support	HILL'S® j/d
Humidité (%)	7	6	5,5	5,5	6,5	5,5	5,5	5,5	7,2	6
EM / 100g (kcal) (NRC 2006)	318	395	393	365,4	412	339	372,5	403,5	381	435,2
EM/100gMS (kcal) (NRC 2006)	381	448	416	386,7	441	358	394,2	427	410,6	463,0
Protéines (%MB)	36,4	48	46	42	50	44	44	28	27,8	31,9
Protéines (%MS)	39,1	51	48,7	44,4	53,5	46,6	46,6	29,6	30,0	33,9
RPC (g/Mcal)	114	121	117	114,8	132	130	118,2	69,4	73,0	79,4
Phosphore (g/Mcal)	2,5	1,8	2,3	3,3	2,9	2	2,4	1,5	1,7	1,6
Sodium (g/Mcal)	0,9	0,7	1,0	1,4	1,4	2,6	1,9	1,0	1,1	0,7
Lipides (g/Mcal)	24,9	45,1	31	10	41,2	30,7	34,9	15	39,2	49,8
Glucides (ENA) (g/Mcal)	94,2	40,6	69,0	76,9	41,2	59,0	57,7	101,6	104,6	85,6
Cellulose brute (g/Mcal)	23,6	8,48	9,2	17,5	3,6	35,5	21,5	11,6	10,7	5,7
W6 (g/Mcal)	7,6	8,9	7,0	6,1	6,1	4,5	5,9	9,44	6,8	10,1
W3 (g/Mcal)	0,6	0,8	1,8	1,2	1,3	1,7	2,1	3,0	4,9	2,8
W6/W3	11,3	10,5	4,0	5	4,5	2,8	2,8	3	1,4	3,6
EPA+DHA (g/Mcal)	0,2	0,1	0,8	0,4	0,5	0	0	1,8	3,7	1,5
Arginine (g/Mcal)	5,9	6,7	6,7	6,2	NR	8,5	7,2	3,1	3,6	3,6

TABLEAU XXIII : Exemples de pâtées complètes de type diabète disponibles chez le chat (informations fabricants, NR : non renseigné)

	HILL'S® w/d	HILL'S® m/d	HILL'S® n/d	ROYAL CANIN® Diabetic	PROPLAN® DM boîtes	PROPLAN® DM sachets
Humidité (%)	76,3	74,6	70,3	82,5	76,5	77
EM / 100g (kcal) (NRC 2006)	90,6	112	157	72,6	106	104
EM/100gMS (kcal) (NRC 2006)	382	444	530,0	415	451	451
Protéines (%MB)	9	12,7	10,2	9	13	13
Protéines (%MS)	37,8	50,1	34,3	51,4	55,3	56,5
RPC (g/Mcal)	108	112	65,0	124	122,3	134
Phosphore (g/Mcal)	2,2	1,7	1,1	3,4	2,6	3,0
Sodium (g/Mcal)	1,1	0,8	0,4	2,7	1,2	2,0
Lipides (g/Mcal)	41,4	47,3	68,8	41,2	51,9	53,0
Glucides (ENA) (g/Mcal)	63,3	36,7	39,5	31,6	17,9	12,4
Cellulose brute (g/Mcal)	40,9	15,8	5,7	20,8	8,5	7,7
W6 (g/Mcal)	8,6	7,7	5,5	8,4	13,2	7,8
W3 (g/Mcal)	1,0	0,3	14,4	2,2	3,8	13,8
W6/W3	8,6	22,8	0,4	3,8	3,5	2
EPA+DHA (g/Mcal)	0,04	0,02	10,6	1,4	NR	NR
Arginine (g/Mcal)	2,4	2,98	5,5	7,0	NR	7,3

TABLEAU XXIV : Exemples de pâtées complètes de convalescence et de croissance disponibles chez le chien et le chat (informations fabricants, NR : non renseigné)

	ROYAL CANIN® Recovery	HILL'S® a/d	PROPLAN® Convales-cence	SPECIFIC® Intensive Support	ROYAL CANIN® Weaning	HILL'S® mousse kitten	PROPLAN® Nutrisavour Junior	SPECIFIC® Kitten
Humidité (%)	74,5	76,5	76	75	79	75,3	79,5	69,1
EM / 100g (kcal) (NRC 2006)	115	120	116	127	96	127	90	159
EM/100gMS (kcal) (NRC 2006)	452	511	483	508	457	516	436,1	515
Protéines (%MB)	14	10,3	11,2	12	10,5	10,6	11,3	14,0
Protéines (%MS)	49	43,8	46,7	48	50	43,1	55,1	46,5
RPC (g/Mcal)	108,4	86	96,6	94	109	83,2	126,4	87,9
Phosphore (g/Mcal)	2,6	2,4	3,8	2,0	2,7	2,4	3,4	2,1
Sodium (g/Mcal)	1,4	1,8	4,4	1,5	1,5	1,0	3,0	0,9
Lipides (g/Mcal)	56,4	64,9	67,3	55,7	57,3	66,1	45,9	66,5
Glucides (ENA) (g/Mcal)	22,5	25,8	10,4	30,6	23,0	26,8	26,3	22,5
Cellulose brute (g/Mcal)	17,3	0,8	2,6	2,4	10	0,8	3,9	1,7
W6 (g/Mcal)	10,4	13,1	21,6	8,4	12,5	14,7	12,9	10,4
W3 (g/Mcal)	5,2	4,8	2,5	6,2	1,5	2,2	1,8	4
W6/W3	1,7	2,3	8,3	1,35	8,1	6,7	7,2	2,5
EPA+DHA (g/Mcal)	4,0	3,1	NR	4	0,9	1,1	NR	2,95
Arginine (g/Mcal)	6,0	5,3	4,92	4,7	NR	5,3	NR	5,16

TABLEAU XXV : Exemples de pâtées hyperdigestibles disponibles chez le chat (informations fabricants, NR : non renseigné)

	PROPLAN® EN Gastro- intestinal boîtes	PROPLAN® EN Gastro- intestinal sachets	HILL'S® i/d boîte au poulet	HILL'S® i/d sachet au saumon	ROYAL CANIN® Gastro- intestinal	SPECIFIC® CIW Digestive Support
Humidité	77	75,4	75,5	78,5	80	78
EM / 100g (NRC 2006)	110	114	116	102	96	102
EM / 100g (NRC 2006)	476	465	473	453	478	464
Protéines (%MB)	10,5	11,7	9,9	8,2	7,6	9,4
Protéines (%MS)	45,6	47,8	40,4	38,1	38	42
RPC(g/Mcal)	95,7	102,6	85,4	84,2	79,5	92
Phosphore (g/Mcal)	2,3	2,2	2,0	1,8	3,1	2,2
Sodium (g/Mcal)	NR	1,6	0,9	1,0	1,3	1,3
Glucides (ENA) (g/Mcal)	34,5	41,2	52,6	69,8	47,3	52,1
Cellulose brute (g/Mcal)	6,4	10,5	5,6	5,7	8,4	0,7
Lipides totaux (g/Mcal)	59,1	55,3	52,6	20,5	58,6	51,0
Oméga-6 (g/Mcal)	16,4	NR	9,6	10,8	10,7	8,4
Oméga-3 (g/Mcal)	2,7	NR	0,6	1,5	2,14	1,2
W6/W3	6,1	NR	15	7	5	6
EPA+DHA (g/Mcal)	NR	NR	0,6	0,9	1,0	0,59
Arginine (g/Mcal)	NR	NR	4,7	4,8	4,4	4,9

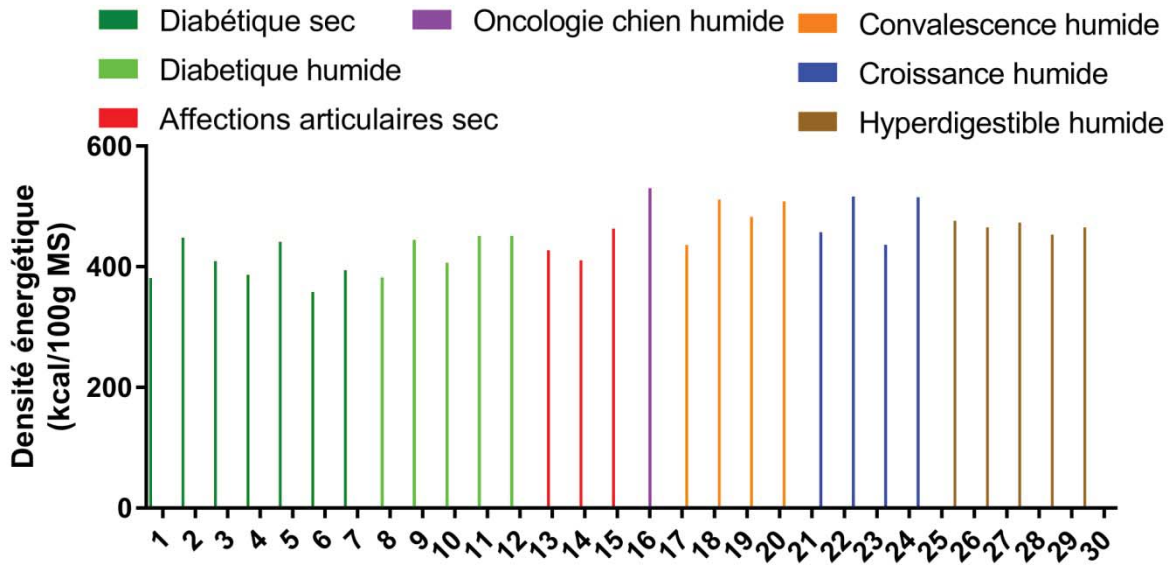


FIGURE 16 : Densité énergétique des différents aliments présentés dans les tableaux XXII à XXV

légende : voir TABLEAU XXVI

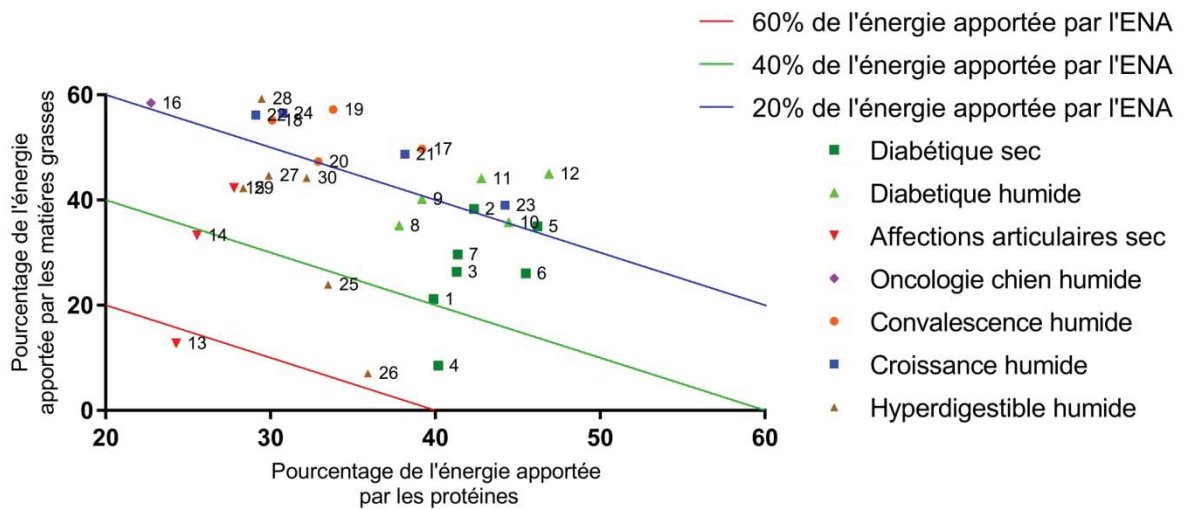


FIGURE 17 : Energie fournie par les différents aliments présentés dans les tableaux XXII à XXV

légende : voir TABLEAU XXVI

TABLEAU XXVI : Légende des FIGURES 16 et 17

HILL'S® w/d	1
HILL'S® m/d	2
ROYAL CANIN® Diabetic	3
ROYAL CANIN® Obesity	4
PROPLAN® DM	5
VIRBAC® HPM W1	6
VIRBAC® HPM W2	7
HILL'S® w/d	8
HILL'S® m/d	9
ROYAL CANIN® Diabetic	10
PROPLAN® DM boîtes	11
PROPLAN® DM sachets	12
ROYAL CANIN® Mobility	13
SPECIFIC® FOD Omega Support	14
HILL'S® j/d	15
HILL'S® n/d	16
ROYAL CANIN® Recovery	17
HILL'S® a/d	18
PROPLAN® Convalescence	19
SPECIFIC® Intensive Support	20
ROYAL CANIN® Weaning	21
HILL'S® mousse kitten	22
PROPLAN® Nutrisavour Junior	23
SPECIFIC® FPW Chaton	24
PROPLAN® EN boîtes	25
PROPLAN® EN sachets	26
HILL'S® i/d boîte au poulet	27
HILL'S® i/d sachet au saumon	28
ROYAL CANIN® Gastro-intestinal	29
SPECIFIC® FIW Digestive Support	30

V- EXEMPLE V (alimentation par sonde)

A) SHANGHA

Shangha est un chat européen mâle castré de 10 ans hospitalisé pour la seconde fois pour suspicion de lymphome rénal bilatéral dans un contexte d'épisodes d'abattement, de dysorexie et de vomissements associés à un amaigrissement, un remaniement important des deux reins, une hyperglobulinémie secondaire à une gammopathie monoclonale. Les cytoponctions réalisées lors d'une hospitalisation précédente n'avaient cependant pas permis de confirmer le diagnostic de lymphome rénal. Shangha présente également une cardiomyopathie hypertrophique obstructive ayant donné lieu à un épisode d'œdème pulmonaire lors de sa dernière hospitalisation.

Lors de sa dernière hospitalisation, Shangha avait été réalimenté par sonde nasogastrique. Montrant un peu d'appétit après l'administration de mirtazapine, il avait été rendu à ses propriétaires, afin d'essayer une réalimentation par voie orale à son domicile. Shangha restant fortement dysorexique et présentant toujours des vomissements quotidiens malgré un traitement symptomatique, la pose d'une sonde d'œsophagostomie est décidée. Shangha pèse 4,2kg et présente une NEC de 2/5 ; son poids idéal est estimé à 4,7kg.

En hospitalisation, le BE de Shangha est évalué à 217kcal. L'intégralité de son BE peut lui être apportée par 225ml de Recovery Liquid. Un plan de réalimentation progressive est mis en place : Shangha est dysorexique depuis plus de 3 jours. Elle recevra d'abord 1/4 de son BE le premier jour, puis 1/2 le deuxième jour, 2/3 le troisième jour, 3/4 le 4ème jour et enfin la totalité de son BE le 5ème jour, soit 5 repas par jour de 12mL, 24mL, 30mL puis 36mL. Le reflux est quantifié avant l'administration de chaque repas et conditionne la poursuite du plan de renutrition au rythme envisagé. Shangha ne présentant pas de reflux, la fréquence des repas est maintenue à 5 fois par jour. Malgré la renutrition de Shangha, son état général se dégrade quelques jours après la mise en place de la sonde nasogastrique. Les propriétaires de Shangha ne souhaitant pas poursuivre les soins, une procédure de fin de vie est décidée.

B) Discussion

Le vétérinaire peut être amené à conseiller l'utilisation d'une nutrition assistée par voie entérale, lorsque l'ingestat spontané ne permet pas de couvrir les besoins énergétiques de l'animal. Le choix d'une sonde est à privilégier.

L'inconvénient principal de l'aliment liquide est sa faible concentration en énergie, qui conduit à l'administration de volumes parfois importants (TABLEAU XXVII). Le Royal Canin® Gastrointestinal High Energy Liquid Canine est actuellement l'aliment liquide le plus concentré en énergie, et peut parfois être intéressant chez le chat, notamment en cas de

reflux important. S'il présente un taux raisonnable de protéines (63 g/Mcal), sa richesse en glucides n'en fait pas un aliment de choix pour un animal atteint de cancer. Le Royal Canin® Recovery reste l'aliment le plus adapté.

TABLEAU XXVII : Aliments liquides disponibles pour le chat atteint de cancer (informations fabricant)

	ROYAL CANIN® Recovery Liquid		ROYAL CANIN® Renal Liquid	
EM (NRC 2006)	97 kcal/100mL		95 kcal/100mL	
	(g)	(g/Mcal d'aliment)	(g)	(g/Mcal d'aliment)
PROTEINES	8,2	84,5	7	73,7
GLUCIDES (ENA)	5,1	52,6	5,1	53,7
LIPIDES TOTAUX	5,2	53,6	5,5	57,9
FIBRES	0	0	0	0
OMEGA-3	0,29	3,0	0,3	3,2
OMEGA-6	1,14	11,7	0,73	7,7
W6/W3	3,9		2,4	
EPA + DHA	0,12	1,2	0,14	1,5

CONCLUSION PARTIELLE

L'accompagnement nutritionnel des animaux atteint de cancer est complexe et nécessite de prendre en considération plusieurs éléments pour être mené à bien. Nous pouvons regrouper en trois catégories les attentes à satisfaire pour réussir l'accompagnement nutritionnel (Figure 18) :

- *Physiopathologie : le plan nutritionnel doit apporter en quantité et qualité les nutriments dont l'animal a besoin, selon les modifications de son métabolisme dues au cancer ou à des affections concomitantes, afin de lui permettre de vivre mieux et plus longtemps.*
- *Animal : le plan nutritionnel doit être adapté au mode de vie et aux préférences alimentaires de l'animal, dans le but de lui fournir une ration appétente et lui assurant une satiété adaptée.*
- *Le propriétaire : le plan nutritionnel doit être fonction de l'investissement que le propriétaire souhaite apporter en termes de temps et argent, ainsi qu'à ses possibilités.*

L'importance de chacun des éléments est équivalente. En effet, si l'un est négligé, l'observance et/ou l'efficacité du plan seraient remis en question de façon certaine. Le rôle du vétérinaire n'est pas de trouver la ration parfaite mais de construire le plan nutritionnel le plus adapté vis-à-vis de ces trois catégories de contraintes.

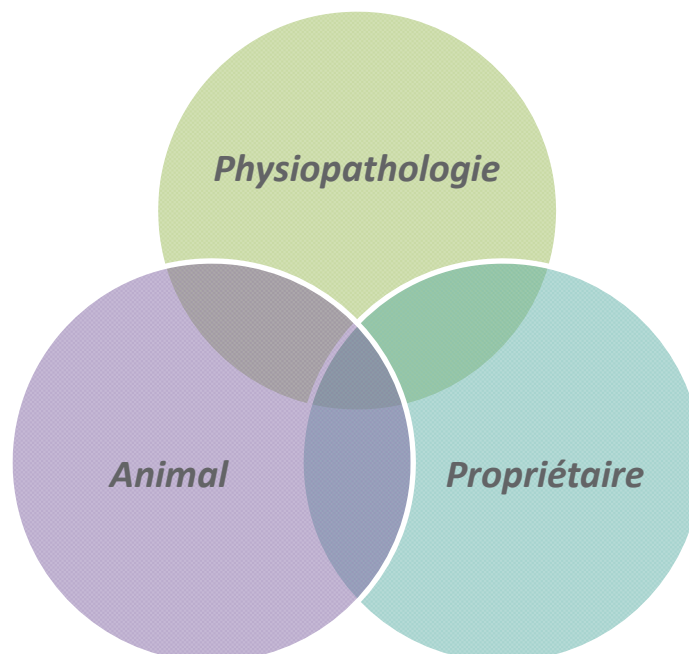


Figure 18: Trépied des attentes à satisfaire pour réussir un accompagnement nutritionnel

CONCLUSION

Ce travail bibliographique permet de faire la synthèse des connaissances actuelles concernant l'approche et la prise en charge nutritionnelle du patient atteint de cancer. L'approche nutritionnelle du cancer est encore une démarche très récente, qui fait suite aux découvertes des 20 dernières années sur le métabolisme tumoral. Quoique les différents travaux menés chez l'Homme et le rat soient très prometteurs et que l'importance de la nutrition dans le développement tumoral soit maintenant évidente, des recommandations détaillées restent encore à établir. Dans le domaine vétérinaire, le sujet est encore trop peu étudié. A ce jour, les recommandations concernant la nutrition en oncologie vétérinaire sont majoritairement des avis d'experts basés sur les connaissances actuelles du métabolisme tumoral ; dans l'avenir, des études prospectives randomisées devraient être réalisées afin d'évaluer leur efficacité sur le bien être et l'évolution clinique des animaux.

Chiens et chats pourraient constituer un bon modèle pour la réalisation d'études précliniques dans le domaine de la nutrition de l'Homme atteint de cancer. En effet, chiens et chats sont fréquemment atteints de cancer et ont tendance à développer des tumeurs très similaires à l'Homme, de par leur origine et leur réponse thérapeutique. La prise alimentaire de l'animal, le plus souvent contrôlée par le propriétaire, est par ailleurs bien plus facile à quantifier et analyser que celle de l'Homme.

Enfin, les propriétaires d'animaux sont de plus en plus investis dans la médicalisation et la nutrition de leurs animaux, et les personnes détenant un animal atteint de cancer expriment un intérêt croissant pour la nutrition en oncologie. Le guide pratique résultant de ce projet synthétise en 10 pages l'ensemble des informations présentées dans ce travail, afin de fournir au praticien vétérinaire une conduite à suivre concernant la nutrition du chien ou du chat atteint de cancer et lui permettre de répondre à cette demande grandissante.

BIBLIOGRAPHIE

- Abbott, R.A., Whittaker, S.J., Morris, S.L., Russell-Jones, R., Hung, T., Bashir, S.J., Scarisbrick, J.J., 2009. Bexarotene therapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br. J. Dermatol.* 160, 1299–1307. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09037.x>
- Abou-Alfa, G.K., Qin, S., Ryoo, B.-Y., Lu, S.-N., Yen, C.-J., Feng, Y.-H., Lim, H.Y., Izzo, F., Colombo, M., Sarker, D., Bolondi, L., Vaccaro, G., Harris, W.P., Chen, Z., Hubner, R.A., Meyer, T., Sun, W., Harding, J.J., Hollywood, E.M., Ma, J., Wan, P.J., Ly, M., Bomalaski, J., Johnston, A., Lin, C.-C., Chao, Y., Chen, L.-T., 2018. Phase III randomized study of second line ADI-PEG 20 plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Ann. Oncol.* 29, 1402–1408. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy101>
- Abou-Jawde, R.M., Reed, J., Kelly, M., Walker, E., Andresen, S., Baz, R., Karam, M.A., Hussein, M., 2006. Efficacy and Safety Results with the Combination Therapy of Arsenic Trioxide, Dexamethasone, and Ascorbic Acid in Multiple Myeloma Patients: A Phase 2 Trial. *Med. Oncol.* 23, 263–272. <https://doi.org/10.1385/MO:23:2:263>
- Abramson, E.C., Gajardo, H., Kukreja, S.C., 1990. Hypocalcemia in cancer. *Bone Miner.* 10, 161–169. [https://doi.org/10.1016/0169-6009\(90\)90259-I](https://doi.org/10.1016/0169-6009(90)90259-I)
- ACS, 2012. ACS Guidelines for Nutrition and Physical Activity.
- Adams, L.G., Polzin, D.J., Osborne, C.A., O'Brien, T.D., Hostetter, T.H., 1994. Influence of dietary protein/calorie intake on renal morphology and function in cats with 5/6 nephrectomy. *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol.* 70, 347–357.
- Adolphe, J.L., Drew, M.D., Huang, Q., Silver, T.I., Weber, L.P., 2012. Postprandial impairment of flow-mediated dilation and elevated methylglyoxal after simple but not complex carbohydrate consumption in dogs. *Nutr. Res.* 32, 278–284. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2012.03.002>
- Ahmad, M., 2011. Study on Cytochrome P-450 Dependent Retinoic Acid Metabolism and its Inhibitors As Potential Agents for Cancer Therapy. *Sci. Pharm.* 79, 921–935. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1106-18>
- Aksoy, M., Basu, T.K., Brient, J., Dickerson, J.W.T., 1980. Thiamin status of patients treated with drug combinations containing 5-fluorouracil. *Eur. J. Cancer* 1965 16, 1041–1045. [https://doi.org/10.1016/0014-2964\(80\)90251-0](https://doi.org/10.1016/0014-2964(80)90251-0)
- Alberts, B., 2012. *L'essentiel de la biologie cellulaire*. Médecine sciences publications, Paris.
- Allenspach, K., Rizzo, J., Jergens, A.E., Chang, Y.M., 2017. Hypovitaminosis D is associated with negative outcome in dogs with protein losing enteropathy: a retrospective study of 43 cases. *BMC Vet. Res.* 13. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1022-7>
- Altman, B.J., Stine, Z.E., Dang, C.V., 2016. From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer* 16, 619–634. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.71>
- Altundag, O., Altundag, K., Selim Silay, Y., Gunduz, M., Demircan, K., Gullu, I., 2004. Calcium and vitamin D supplementation during bisphosphonate administration may increase osteoclastic activity in patients with bone metastasis. *Med. Hypotheses* 63, 1010–1013. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.04.022>
- ANAES, 2000. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations.

- Ananieva, E.A., Wilkinson, A.C., 2018. Branched-chain amino acid metabolism in cancer: *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 21, 64–70. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000430>
- Andersen, L.W., Mackenhauer, J., Roberts, J.C., Berg, K.M., Cocchi, M.N., Donnino, M.W., 2013. Etiology and Therapeutic Approach to Elevated Lactate Levels. *Mayo Clin. Proc.* 88, 1127–1140. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.06.012>
- Andreone, P., Fiorino, S., Cursaro, C., Gramenzi, A., Margotti, M., Di Giammarino, L., Biselli, M., Miniero, R., Gasbarrini, G., Bernardi, M., 2001. Vitamin E as treatment for chronic hepatitis B: results of a randomized controlled pilot trial. *Antiviral Res.* 49, 75–81.
- Andres, E., Serraj, K., Zhu, J., Vermorken, A.J.M., 2013. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM* 106, 505–515. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hct051>
- Arendt, J.F.B., Pedersen, L., Nexø, E., Sørensen, H.T., 2013. Elevated Plasma Vitamin B12 Levels as a Marker for Cancer: A Population-Based Cohort Study. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 105, 1799–1805. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt315>
- Argilés, J.M., López-Soriano, F.J., Toledo, M., Betancourt, A., Serpe, R., Busquets, S., 2011. The cachexia score (CASCO): a new tool for staging cachectic cancer patients. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 2, 87–93. <https://doi.org/10.1007/s13539-011-0027-5>
- Asfour, I.A., El-Tehewi, M.M., Ahmed, M.H., Abdel-Sattar, M.A., Moustafa, N.N., Hegab, H.M., Fathey, O.M., 2009. High-Dose Sodium Selenite Can Induce Apoptosis of Lymphoma Cells in Adult Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma. *Biol. Trace Elem. Res.* 127, 200–210. <https://doi.org/10.1007/s12011-008-8240-6>
- Askari, A., Long, C.L., Blakemore, W.S., 1980. Zinc, Copper, and Parenteral Nutrition in Cancer. A Review. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 4, 561–571. <https://doi.org/10.1177/0148607180004006561>
- Atkinson, F.S., Foster-Powell, K., Brand-Miller, J.C., 2008. International Tables of Glycemic Index and Glycemic Load Values: 2008. *Diabetes Care* 31, 2281–2283. <https://doi.org/10.2337/dc08-1239>
- Azuma, K., Osaki, T., Tsuka, T., Imagawa, T., Minami, S., Okamoto, Y., 2012. Plasma free amino acid profiles of canine mammary gland tumors. *J. Vet. Sci.* 13, 433. <https://doi.org/10.4142/jvs.2012.13.4.433>
- Baenke, F., Peck, B., Miess, H., Schulze, A., 2013. Hooked on fat: the role of lipid synthesis in cancer metabolism and tumour development. *Dis. Model. Mech.* 6, 1353–1363. <https://doi.org/10.1242/dmm.011338>
- Baez, J.L., Michel, K.E., Sorenmo, K., Shofer, F.S., 2007. A prospective investigation of the prevalence and prognostic significance of weight loss and changes in body condition in feline cancer patients. *J. Feline Med. Surg.* 9, 411–417. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2007.02.005>
- Baldassano, S., Accardi, G., Vasto, S., 2017. Beta-glucans and cancer: The influence of inflammation and gut peptide. *Eur. J. Med. Chem.* 142, 486–492. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.013>
- Ball, R.O., Urschel, K.L., Pencharz, P.B., 2007. Nutritional Consequences of Interspecies Differences in Arginine and Lysine Metabolism. *J. Nutr.* 137, 1626S–1641S. <https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1626S>
- Banerjee, P., Chatterjee, M., 2003. Antiproliferative role of vitamin D and its analogs—a brief overview. *Mol. Cell. Biochem.* 253, 247–254.

- Baracos, V.E., Mackenzie, M.L., 2006. Investigations of Branched-Chain Amino Acids and Their Metabolites in Animal Models of Cancer. *J. Nutr.* 136, 237S–242S. <https://doi.org/10.1093/jn/136.1.237S>
- Barkhudaryan, A., Scherbakov, N., Springer, J., Doehner, W., 2017. Cardiac muscle wasting in individuals with cancer cachexia: Cardiac wasting in cancer. *ESC Heart Fail.* 4, 458–467. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12184>
- Bauer, J.J.E., 2008. Essential fatty acid metabolism in dogs and cats. *Rev. Bras. Zootec.* 37, 20–27. <https://doi.org/10.1590/S1516-35982008001300004>
- Bayindir, T., Iraz, M., Kelles, M., Kaya, S., Tan, M., Filiz, A., Toplu, Y., Kalcioğlu, M.T., 2014. The Effect of Beta Glucan on Cisplatin Ototoxicity. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 66, 131–134. <https://doi.org/10.1007/s12070-013-0623-0>
- Bell, S.J., Grochoski, G.T., 2008. How Safe is Vitamin E Supplementation? *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 48, 760–774. <https://doi.org/10.1080/10408390701719355>
- Belury, M., 2011. Evidence for cardiac atrophic remodeling in cancer-induced cachexia in mice. *Int. J. Oncol.* <https://doi.org/10.3892/ijo.2011.1150>
- Bendich, A., 1988. The safety of β -carotene. *Nutr. Cancer* 11, 207–214. <https://doi.org/10.1080/01635588809513989>
- Bérard, J., Laboune, F., Mukuna, M., Massé, S., Kothary, R., Bradley, W.E., 1996. Lung tumors in mice expressing an antisense RARbeta2 transgene. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 10, 1091–1097.
- Berenson, J.R., Boccia, R., Siegel, D., Bozdech, M., Bessudo, A., Stadtmauer, E., Talisman Pomeroy, J., Steis, R., Flam, M., Lutzky, J., Jilani, S., Volk, J., Wong, S.-F., Moss, R., Patel, R., Ferretti, D., Russell, K., Louie, R., Yeh, H.S., Swift, R.A., 2006. Efficacy and safety of melphalan, arsenic trioxide and ascorbic acid combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a prospective, multicentre, phase II, single-arm study. *Br. J. Haematol.* 135, 174–183. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06280.x>
- Bhanot, H., Reddy, M.M., Nonami, A., Weisberg, E.L., Bonal, D., Kirschmeier, P.T., Salgia, S., Podar, K., Galinsky, I., Chowdary, T.K., Neuberg, D., Tonon, G., Stone, R.M., Asara, J., Griffin, J.D., Sattler, M., 2015. Pathological glycogenesis through glycogen synthase 1 and suppression of excessive AMP kinase activity in myeloid leukemia cells. *Leukemia* 29, 1555–1563. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.46>
- Bjørnvad, C.R., Nielsen, M.E., Hansen, S.E.M., Nielsen, D.H., 2017. The effect of position on the precision of dual-energy X-ray absorptiometry and correlation with body condition score in dogs and cats. *J. Nutr. Sci.* 6. <https://doi.org/10.1017/jns.2017.16>
- Blanchard, G., Paragon, B.-M., 2008. *L'alimentation des chiens*. France Agricole, Paris.
- Blanchard G., Paragon B.M., 2002. *Nutrition clinique des carnivores domestiques, première partie*. Dépêche Tehnique.
- Blanchard G., Priymenko N., Sancey I., Paragon B.M., 2003. *Nutrition clinique des carnivores domestiques et de quelques NAC*. Dépêche Tech.
- Blaxter, A.C., Cripps, P.J., Gruffydd-Jones, T.J., 1990. Dietary fibre and post prandial hyperglycaemia in normal and diabetic dogs. *J. Small Anim. Pract.* 31, 229–233. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1990.tb00790.x>
- Block, K.I., Koch, A.C., Mead, M.N., Tothy, P.K., Newman, R.A., Gyllenhaal, C., 2007. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic efficacy: A systematic review of the

- evidence from randomized controlled trials. *Cancer Treat. Rev.* 33, 407–418. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2007.01.005>
- Bobrowska, B., Skrajnowska, D., Tokarz, A., 2011. Effect of Cu supplementation on genomic instability in chemically-induced mammary carcinogenesis in the rat. *J. Biomed. Sci.* 18, 95. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-18-95>
- Bonatto, S.J.R., Oliveira, H.H.P., Nunes, E.A., Pequito, D., Iagher, F., Coelho, I., Naliwaiko, K., Kryczyk, M., Brito, G.A.P., Repka, J., Sabóia, L.V., Fukujima, G., Calder, P.C., Fernandes, L.C., 2012. Fish Oil Supplementation Improves Neutrophil Function During Cancer Chemotherapy. *Lipids* 47, 383–389. <https://doi.org/10.1007/s11745-011-3643-0>
- Boothe, D.M., Boothe, D.M., 2012. *Small animal clinical pharmacology & therapeutics*. Elsevier Saunders, St. Louis, Mo.
- Boros, L.G., Puigjaner, J., Cascante, M., Lee, W.N., Brandes, J.L., Bassilian, S., Yusuf, F.I., Williams, R.D., Muscarella, P., Melvin, W.S., Schirmer, W.J., 1997. Oxythiamine and dehydroepiandrosterone inhibit the nonoxidative synthesis of ribose and tumor cell proliferation. *Cancer Res.* 57, 4242–4248.
- Bost, M., Houdart, S., Oberli, M., Kalonji, E., Huneau, J.-F., Margaritis, I., 2016. Dietary copper and human health: Current evidence and unresolved issues. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 35, 107–115. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.02.006>
- Bougnoux, P., Hajjaji, N., Ferrasson, M.N., Giraudeau, B., Couet, C., Le Floch, O., 2009. Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: a phase II trial. *Br. J. Cancer* 101, 1978–1985. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605441>
- Bovée, K.C., 1991. Influence of Dietary Protein on Renal Function in Dogs. *J. Nutr.* 121, S128–S139. https://doi.org/10.1093/jn/121.suppl_11.S128
- Brady, D.C., Crowe, M.S., Turski, M.L., Hobbs, G.A., Yao, X., Chaikuad, A., Knapp, S., Xiao, K., Campbell, S.L., Thiele, D.J., Counter, C.M., 2014. Copper is required for oncogenic BRAF signalling and tumorigenesis. *Nature* 509, 492–496. <https://doi.org/10.1038/nature13180>
- Breneman, D., Duvic, M., Kuzel, T., Yocum, R., Truglia, J., Stevens, V.J., 2002. Phase 1 and 2 Trial of Bexarotene Gel for Skin-Directed Treatment of Patients With Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Arch. Dermatol.* 138. <https://doi.org/10.1001/archderm.138.3.325>
- Brion, L.P., Bell, E.F., Raghuvver, T.S., 2003. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003665>
- Brizel, D.M., Schroeder, T., Scher, R.L., Walenta, S., Clough, R.W., Dewhirst, M.W., Mueller-Klieser, W., 2001. Elevated tumor lactate concentrations predict for an increased risk of metastases in head-and-neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 51, 349–353.
- Bronson, R.T., 1982. Variation in age at death of dogs of different sexes and breeds. *Am. J. Vet. Res.* 43, 2057–2059.
- Brown, J.C., Winters-Stone, K., Lee, A., Schmitz, K.H., 2012. Cancer, Physical Activity, and Exercise, in: Terjung, R. (Ed.), *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA.
- Brown, S.A., Brown, C.A., Crowell, W.A., Barsanti, J.A., Allen, T., Cowell, C., Finco, D.R., 1998. Beneficial effects of chronic administration of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs with renal insufficiency. *J. Lab. Clin. Med.* 131, 447–455.
- Brown, S.A., Brown, C.A., Crowell, W.A., Barsanti, J.A., Kang, C.-W., Allen, T., Cowell, C., Finco, D.R., 2000. Effects of dietary polyunsaturated fatty acid supplementation in early renal

- insufficiency in dogs. *J. Lab. Clin. Med.* 135, 275–286. <https://doi.org/10.1067/mlc.2000.105178>
- Bükki, J., Stanga, Z., Tellez, F.B., Duclos, K., Kolev, M., Krähenmann, P., Pabst, T., Iff, S., Jüni, P., 2013. Omega-3 Poly-Unsaturated Fatty Acids for the Prevention of Severe Neutropenic Enterocolitis in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Nutr. Cancer* 65, 834–842. <https://doi.org/10.1080/01635581.2013.801998>
- Bunchorntavakul, C., Wootthanant, T., Atsawarungrangkit, A., 2014. Effects of vitamin E on chronic hepatitis C genotype 3: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Med. Assoc. Thai. Chotmaihet Thangphaet* 97 Suppl 11, S31–40.
- Burkholder, W.J., Lees, G.E., LeBlanc, A.K., Slater, M.R., Bauer, J.E., Kashtan, C.E., McCracken, B.A., Hannah, S.S., 2004. Diet modulates proteinuria in heterozygous female dogs with X-linked hereditary nephropathy. *J. Vet. Intern. Med.* 18, 165–175.
- Butterwick, R.F., Salt, C., Watson, T.D.G., 2012. Effects of increases in dietary fat intake on plasma lipid and lipoprotein cholesterol concentrations and associated enzyme activities in cats. *Am. J. Vet. Res.* 73, 62–67. <https://doi.org/10.2460/ajvr.73.1.62>
- Byström, P., Björkegren, K., Larsson, A., Johansson, L., Berglund, Å., 2009. Serum vitamin B12 and folate status among patients with chemotherapy treatment for advanced colorectal cancer. *Ups. J. Med. Sci.* 114, 160–164. <https://doi.org/10.1080/03009730903027172>
- Calder, P.C., 2006. Long-chain polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Scand. J. Food Nutr.* 50, 54–61. <https://doi.org/10.1080/17482970601066389>
- Cameron, E., Pauling, L., 1979. Cancer and vitamin C: a discussion of the nature, causes, prevention, and treatment of cancer with special reference to the value of vitamin C. Camino Books, Philadelphia.
- Cameron, E., Pauling, L., 1978. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 75, 4538–4542.
- Cameron, E., Pauling, L., 1976. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 73, 3685–3689.
- Cano, N., Barnoud, D., Schneider, S.M., Vasson, M.-P., Hasselmann, M., Leverve, X., 2007. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. Springer Paris, Paris.
- Carbone, A., Psaltis, P.J., Nelson, A.J., Metcalf, R., Richardson, J.D., Weightman, M., Thomas, A., Finnie, J.W., Young, G.D., Worthley, S.G., 2012. Dietary Omega-3 Supplementation Exacerbates Left Ventricular Dysfunction in an Ovine Model of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *J. Card. Fail.* 18, 502–511. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2012.03.005>
- Carracedo, A., Cantley, L.C., Pandolfi, P.P., 2013. Cancer metabolism: fatty acid oxidation in the limelight. *Nat. Rev. Cancer* 13, 227–232. <https://doi.org/10.1038/nrc3483>
- Carvalho, K.C., Cunha, I.W., Rocha, R.M., Ayala, F.R., Cajaíba, M.M., Begnami, M.D., Vilela, R.S., Paiva, G.R., Andrade, R.G., Soares, F.A., 2011. GLUT1 expression in malignant tumors and its use as an immunodiagnostic marker. *Clinics* 66, 965–972. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000600008>
- Case, L.P., 2011. *Canine and feline nutrition: a resource for companion animal professionals*. Mosby, Maryland Heights, Mo.
- Cassileth, B., 2010. Gerson regimen. *Oncol. Williston Park* N 24, 201.

- Castillo, V., Pessina, P., Hall, P., Cabrera Blatter, M., Miceli, D., Soler Arias, E., Vidal, P., 2016. Post-surgical treatment of thyroid carcinoma in dogs with retinoic acid 9 cis improves patient outcome. *Open Vet. J.* 6, 6. <https://doi.org/10.4314/ovj.v6i1.2>
- Chabot, J.A., Tsai, W.-Y., Fine, R.L., Chen, C., Kumah, C.K., Antman, K.A., Grann, V.R., 2010. Pancreatic Proteolytic Enzyme Therapy Compared With Gemcitabine-Based Chemotherapy for the Treatment of Pancreatic Cancer. *J. Clin. Oncol.* 28, 2058–2063. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.8429>
- Chan, J.M., Holick, C.N., Leitzmann, M.F., Rimm, E.B., Willett, W.C., Stampfer, M.J., Giovannucci, E.L., 2006. Diet After Diagnosis and the Risk of Prostate Cancer Progression, Recurrence, and Death (United States). *Cancer Causes Control* 17, 199–208. <https://doi.org/10.1007/s10552-005-0413-4>
- Chau, L., Jabara, J.T., Lai, W., Svider, P.F., Warner, B.M., Lin, H.-S., Raza, S.N., Fribley, A.M., 2017. Topical agents for oral cancer chemoprevention: A systematic review of the literature. *Oral Oncol.* 67, 153–159. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.02.014>
- Chen, M.-C., Hsu, S.-L., Lin, H., Yang, T.-Y., 2014. Retinoic acid and cancer treatment. *BioMedicine* 4. <https://doi.org/10.7603/s40681-014-0022-1>
- Chen, Q., Espey, M.G., Krishna, M.C., Mitchell, J.B., Corpe, C.P., Buettner, G.R., Shacter, E., Levine, M., 2005. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: Action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 102, 13604–13609. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506390102>
- Chen, Y., Jungsuwadee, P., Vore, M., Butterfield, D.A., St. Clair, D.K., 2007. Collateral Damage in Cancer Chemotherapy: Oxidative Stress in Nontargeted Tissues. *Mol. Interv.* 7, 147–156. <https://doi.org/10.1124/mi.7.3.6>
- Chhabria & al., 2016. Selenium Nanoparticles and Their Applications.
- Chikazawa, S., Hori, Y., Hoshi, F., Kanai, K., Ito, N., 2015. Hyperferritinemia is associated with short survival time in dogs with multicentric lymphoma. *J. Vet. Med. Sci.* 77, 843–846. <https://doi.org/10.1292/jvms.14-0314>
- Chikazawa, S., Hori, Y., Hoshi, F., Kanai, K., Ito, N., Higuchi, S., 2013. Hyperferritinemia in Dogs with Splenic Hemangiosarcoma. *J. Vet. Med. Sci.* 75, 1515–1518. <https://doi.org/10.1292/jvms.13-0147>
- Childress, M.O., Dhawan, D., Leamon, C.P., Miller, M.A., Ramos-Vara, J.A., Naughton, J.F., Low, P.S., Knapp, D.W., 2014. Assessment of folate receptor expression and folate uptake in multicentric lymphomas in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 75, 187–194. <https://doi.org/10.2460/ajvr.75.2.187>
- Chlapek, P., Slavikova, V., Mazanek, P., Sterba, J., Veselska, R., 2018. Why Differentiation Therapy Sometimes Fails: Molecular Mechanisms of Resistance to Retinoids. *Int. J. Mol. Sci.* 19, 132. <https://doi.org/10.3390/ijms19010132>
- Choudry, H.A., Pan, M., Karinch, A.M., Souba, W.W., 2006. Branched-Chain Amino Acid-Enriched Nutritional Support in Surgical and Cancer Patients. *J. Nutr.* 136, 314S–318S. <https://doi.org/10.1093/jn/136.1.314S>
- Churilla, T.M., Brereton, H.D., Klem, M., Peters, C.A., 2012. Vitamin D Deficiency Is Widespread in Cancer Patients and Correlates With Advanced Stage Disease: A Community Oncology Experience. *Nutr. Cancer* 64, 521–525. <https://doi.org/10.1080/01635581.2012.661515>
- Cillard, J., Cillard, P., 2006. Mécanismes de la peroxydation lipidique et des anti-oxydations. *Ol. Corps Gras Lipides* 13, 24–29. <https://doi.org/10.1051/ocl.2006.6666>

- Combs, A.B., Hudman, S.L., Bonner, H.W., 1979. Effect of exercise stress upon the acute toxicity of adriamycin in mice. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 23, 395–398.
- Conklin, K.A., 2004. Chemotherapy-Associated Oxidative Stress: Impact on Chemotherapeutic Effectiveness. *Integr. Cancer Ther.* 3, 294–300. <https://doi.org/10.1177/1534735404270335>
- Constantinou, C., Papas, A., Constantinou, A.I., 2008. Vitamin E and cancer: An insight into the anticancer activities of vitamin E isomers and analogs: Anticancer Activities of Vitamin E Isomers and Analogs. *Int. J. Cancer* 123, 739–752. <https://doi.org/10.1002/ijc.23689>
- Cook, A.K., Wright, Z.M., Suchodolski, J.S., Brown, M.R., Steiner, J.M., 2009. Prevalence and prognostic impact of hypcobalaminemia in dogs with lymphoma. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 235, 1437–1441. <https://doi.org/10.2460/javma.235.12.1437>
- Cooper, R., Sarioğlu, S., Sökmen, S., Füzün, M., Küpelioglu, A., Valentine, H., Görken, I.B., Airley, R., West, C., 2003. Glucose transporter-1 (GLUT-1): a potential marker of prognosis in rectal carcinoma? *Br. J. Cancer* 89, 870–876. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601202>
- Corrie, P.G., Bulusu, R., Wilson, C.B., Armstrong, G., Bond, S., Hardy, R., Lao-Sirieix, S., Parashar, D., Ahmad, A., Daniel, F., Hill, M., Wilson, G., Blesing, C., Moody, A.M., McAdam, K., Osborne, M., 2012. A randomised study evaluating the use of pyridoxine to avoid capecitabine dose modifications. *Br. J. Cancer* 107, 585–587. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.318>
- Cortadellas, O., Talavera, J., Fernández del Palacio, M.J., 2014. Evaluation of the Effects of a Therapeutic Renal Diet to Control Proteinuria in Proteinuric Non-Azotemic Dogs Treated with Benazepril. *J. Vet. Intern. Med.* 28, 30–37. <https://doi.org/10.1111/jvim.12246>
- Costello, L.C., Franklin, R.B., 2012. Cytotoxic/tumor suppressor role of zinc for the treatment of cancer: an enigma and an opportunity. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 12, 121–128. <https://doi.org/10.1586/era.11.190>
- Cramer, T., Schmitt, C.A. (Eds.), 2016. *Metabolism in cancer, Recent results in cancer research.* Springer, Cham.
- Creagan, E.T., Moertel, C.G., O’Fallon, J.R., Schutt, A.J., O’Connell, M.J., Rubin, J., Frytak, S., 1979. Failure of High-Dose Vitamin C (Ascorbic Acid) Therapy to Benefit Patients with Advanced Cancer: A Controlled Trial. *N. Engl. J. Med.* 301, 687–690. <https://doi.org/10.1056/NEJM197909273011303>
- Daenen, L.G.M., Cirkel, G.A., Houthuijzen, J.M., Gerrits, J., Oosterom, I., Roodhart, J.M.L., van Tinteren, H., Ishihara, K., Huitema, A.D.R., Verhoeven-Duif, N.M., Voest, E.E., 2015. Increased Plasma Levels of Chemoresistance-Inducing Fatty Acid 16:4(n-3) After Consumption of Fish and Fish Oil. *JAMA Oncol.* 1, 350. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0388>
- Daniele, B., 2001. Oral glutamine in the prevention of fluorouracil induced intestinal toxicity: a double blind, placebo controlled, randomised trial. *Gut* 48, 28–33. <https://doi.org/10.1136/gut.48.1.28>
- Daumas, C., Paragon, B.-M., Thorin, C., Martin, L., Dumon, H., Ninet, S., Nguyen, P., 2014. Evaluation of eight commercial dog diets. *J. Nutr. Sci.* 3. <https://doi.org/10.1017/jns.2014.65>
- Davidson, M.G., Geoly, F.J., Gilger, B.C., McLellan, G.J., Whitley, W., 1998. Retinal degeneration associated with vitamin E deficiency in hunting dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 213, 645–651.
- de Aguiar Picanço, E., Lopes-Paulo, F., Marques, R.G., Diestel, C.F., Caetano, C.E.R., de Souza, M.V.M., Moscoso, G.M., Pazos, H.M.F., 2011. L-arginine and glycine supplementation in the repair of the irradiated colonic wall of rats. *Int. J. Colorectal Dis.* 26, 561–568. <https://doi.org/10.1007/s00384-011-1154-3>

- Deavall, D.G., Martin, E.A., Horner, J.M., Roberts, R., 2012. Drug-Induced Oxidative Stress and Toxicity. *J. Toxicol.* 2012, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2012/645460>
- de Groot, R., Sprenger, R.A., Imholz, A.L.T., Gerding, M.N., 2011. Type B lactic acidosis in solid malignancies. *Neth. J. Med.* 69, 120–123.
- Deidda, M., Madonna, R., Mango, R., Pagliaro, P., Bassareo, P.P., Cugusi, L., Romano, S., Penco, M., Romeo, F., Mercurio, G., 2016. Novel insights in pathophysiology of antitubercular drugs-induced cardiotoxicity and cardioprotection: *J. Cardiovasc. Med.* 17, e76–e83. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000373>
- Delaney, S.J., 2006. Management of Anorexia in Dogs and Cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 36, 1243–1249. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2006.08.001>
- de Mello Souza, C.H., Valli, V.E.O., Kitchell, B.E., 2014. Detection of retinoid receptors in non-neoplastic canine lymph nodes and in lymphoma. *Can. Vet. J. Rev. Veterinaire Can.* 55, 1219–1224.
- Deng, G., Lin, H., Seidman, A., Fornier, M., D’Andrea, G., Wesa, K., Yeung, S., Cunningham-Rundles, S., Vickers, A.J., Cassileth, B., 2009. A phase I/II trial of a polysaccharide extract from *Grifola frondosa* (Maitake mushroom) in breast cancer patients: immunological effects. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 135, 1215–1221. <https://doi.org/10.1007/s00432-009-0562-z>
- Dennert, G., Zwahlen, M., Brinkman, M., Vinceti, M., Zeegers, M.P.A., Horneber, M., 2011. Selenium for preventing cancer, in: *The Cochrane Collaboration (Ed.), Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK.
- Denoyer, D., Masaldan, S., La Fontaine, S., Cater, M.A., 2015. Targeting copper in cancer therapy: “Copper That Cancer.” *Metallomics* 7, 1459–1476. <https://doi.org/10.1039/C5MT00149H>
- de-Oliveira, L.D., Carciofi, A.C., Oliveira, M.C.C., Vasconcellos, R.S., Bazolli, R.S., Pereira, G.T., Prada, F., 2008. Effects of six carbohydrate sources on diet digestibility and postprandial glucose and insulin responses in cats. *J. Anim. Sci.* 86, 2237–2246. <https://doi.org/10.2527/jas.2007-0354>
- Deplazes, G., Hauser, S.P., 1990. [Cancer treatment using Dr. Moerman’s diet and therapy. Documentation No. 24]. *Schweiz. Rundsch. Med. Prax. Rev. Suisse Med. Prax.* 79, 464–467.
- Dhawan, D., Ramos-Vara, J.A., Naughton, J.F., Cheng, L., Low, P.S., Rothenbuhler, R., Leamon, C.P., Parker, N., Klein, P.J., Vlahov, I.R., Reddy, J.A., Koch, M., Murphy, L., Fourez, L.M., Stewart, J.C., Knapp, D.W., 2013. Targeting Folate Receptors to Treat Invasive Urinary Bladder Cancer. *Cancer Res.* 73, 875–884. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2101>
- Dillitzer, N., Becker, N., Kienzle, E., 2011. Intake of minerals, trace elements and vitamins in bone and raw food rations in adult dogs. *Br. J. Nutr.* 106, S53–S56. <https://doi.org/10.1017/S0007114511002765>
- Diniotis M.D., B., Sternberg, E., Shakuntala NP, S., Chiha MD, M., Khosla MD, P., 2015. Hypocalcemia in Malignancy - Unexpected but Common. *Cureus.* <https://doi.org/10.7759/cureus.442>
- Donaldson, M.S., 2004. Nutrition and cancer: A review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutr. J.* 3. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-3-19>
- Doyle, C., Kushi, L.H., Byers, T., Courneya, K.S., Demark-Wahnefried, W., Grant, B., McTiernan, A., Rock, C.L., Thompson, C., Gansler, T., Andrews, K.S., for the 2006 Nutrition, Physical Activity and Cancer Survivorship Advisory Committee, 2006. *Nutrition and Physical Activity During and After Cancer Treatment: An American Cancer Society Guide for Informed Choices.* *CA. Cancer J. Clin.* 56, 323–353. <https://doi.org/10.3322/canjclin.56.6.323>

- Duchowny, M.S., 2005. Food for Thought: The Ketogenic Diet and Adverse Effects in Children. *Epilepsy Curr.* 5, 152–154. <https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2005.00044.x>
- El Agouza, I.M., Eissa, S.S., El Houseini, M.M., El-Nashar, D.E., Abd El Hameed, O.M., 2011. Taurine: a novel tumor marker for enhanced detection of breast cancer among female patients. *Angiogenesis* 14, 321–330. <https://doi.org/10.1007/s10456-011-9215-3>
- Elbarbary, N.S., Ismail, E.A.R., Farahat, R.K., El-Hamamsy, M., 2016. ω -3 fatty acids as an adjuvant therapy ameliorates methotrexate-induced hepatotoxicity in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: A randomized placebo-controlled study. *Nutrition* 32, 41–47. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.06.010>
- El-Mesery, M., Al-Gayyar, M., Salem, H., Darweish, M., El-Mowafy, A., 2009. Chemopreventive and renal protective effects for docosahexaenoic acid (DHA): implications of CRP and lipid peroxides. *Cell Div.* 4, 6. <https://doi.org/10.1186/1747-1028-4-6>
- Engelking, L.R., 2015. Textbook of veterinary physiological chemistry.
- Ersin, S., Tuncyurek, P., Esassolak, M., Alkanat, M., Buke, C., Yilmaz, M., Telefoncu, A., Kose, T., 2000. The Prophylactic and Therapeutic Effects of Glutamine- and Arginine-Enriched Diets on Radiation-Induced Enteritis in Rats. *J. Surg. Res.* 89, 121–125. <https://doi.org/10.1006/jsre.1999.5808>
- Esterbauer, H., 1993. Cytotoxicity and genotoxicity of lipid-oxidation products. *Am. J. Clin. Nutr.* 57, 779S–786S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/57.5.779S>
- Ettinger, S.J., Feldman, E.C., Côté, E. (Eds.), 2017. Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat, Eighth edition. ed. Elsevier, St. Louis, Missouri.
- Evans & al., 2017. Optimising Selenium for Modulation of Cancer Treatments. *Anticancer Res.* 37. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12106>
- Evenepoel, P., Geypens, B., Luypaerts, A., Hiele, M., Ghoo, Y., Rutgeerts, P., 1998. Digestibility of Cooked and Raw Egg Protein in Humans as Assessed by Stable Isotope Techniques. *J. Nutr.* 128, 1716–1722. <https://doi.org/10.1093/jn/128.10.1716>
- Ezeoke, C.C., Morley, J.E., 2015. Pathophysiology of anorexia in the cancer cachexia syndrome: Pathophysiology of anorexia. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 6, 287–302. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12059>
- Fan, C.-M., Su, Y.-W., Howe, P., Xian, C., 2018. Long Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation Protects Against Adriamycin and Cyclophosphamide Chemotherapy-Induced Bone Marrow Damage in Female Rats. *Int. J. Mol. Sci.* 19, 484. <https://doi.org/10.3390/ijms19020484>
- Farrelly, J., Shi, Q., 2018. Retrospective analysis of nonradiation complications in dogs undergoing radiation therapy. *Vet. Radiol. Ultrasound* 59, 116–123. <https://doi.org/10.1111/vru.12556>
- Fascetti, A.J., Delaney, S.J. (Eds.), 2012. Applied veterinary clinical nutrition. Wiley-Blackwell, Ames, Iowa.
- Fearon, K.C.H., Barber, M.D., Moses, A.G., Ahmedzai, S.H., Taylor, G.S., Tisdale, M.J., Murray, G.D., 2006. Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study of Eicosapentaenoic Acid Diester in Patients With Cancer Cachexia. *J. Clin. Oncol.* 24, 3401–3407. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.5724>
- Fearon, K.C.H., Von Meyenfeldt, M.F., Moses, A.G.W., Van Geenen, R., Roy, A., Gouma, D.J., Giacosa, A., Van Gossum, A., Bauer, J., Barber, M.D., Aaronson, N.K., Voss, A.C., Tisdale, M.J., 2003. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of

- weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 52, 1479–1486.
- Fenton, J.I., Hord, N.G., Ghosh, S., Gurzell, E.A., 2013. Immunomodulation by dietary long chain omega-3 fatty acids and the potential for adverse health outcomes. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids PLEFA* 89, 379–390. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2013.09.011>
- Fenton, T.R., Huang, T., 2016. Systematic review of the association between dietary acid load, alkaline water and cancer. *BMJ Open* 6, e010438. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010438>
- Ferrari, S., Perut, F., Fagioli, F., Brach Del Prever, A., Meazza, C., Parafioriti, A., Picci, P., Gambarotti, M., Avnet, S., Baldini, N., Fais, S., 2013. Proton pump inhibitor chemosensitization in human osteosarcoma: from the bench to the patients' bed. *J. Transl. Med.* 11, 268. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-268>
- Fieten, H., Biourge, V.C., Watson, A.L., Leegwater, P.A.J., van den Ingh, T.S.G.A.M., Rothuizen, J., 2015. Dietary Management of Labrador Retrievers with Subclinical Hepatic Copper Accumulation. *J. Vet. Intern. Med.* 29, 822–827. <https://doi.org/10.1111/jvim.12574>
- Finocchiaro, C., Segre, O., Fadda, M., Monge, T., Scigliano, M., Schena, M., Tinivella, M., Tiozzo, E., Catalano, M.G., Pugliese, M., Fortunati, N., Aragno, M., Muzio, G., Maggiora, M., Oraldi, M., Canuto, R.A., 2012. Effect of n-3 fatty acids on patients with advanced lung cancer: a double-blind, placebo-controlled study. *Br. J. Nutr.* 108, 327–333. <https://doi.org/10.1017/S0007114511005551>
- Finstad, H.S., Myhrstad, M.C., Heimli, H., Lømo, J., Blomhoff, H.K., Kolset, S.O., Drevon, C.A., 1998. Multiplication and death-type of leukemia cell lines exposed to very long-chain polyunsaturated fatty acids. *Leukemia* 12, 921–929.
- Fleeman, L.M., Rand, J.S., Markwell, P.J., 2009. Lack of advantage of high-fibre, moderate-carbohydrate diets in dogs with stabilised diabetes. *J. Small Anim. Pract.* 50, 604–614. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2009.00817.x>
- Fleisher, M.S., Loeb, L., 1914. The influence of various substances on the growth of mouse carcinoma. *J. Exp. Med.* 20, 503–521.
- Fox, K.M., Brooks, J.M., Gandra, S.R., Markus, R., Chiou, C.-F., 2009. Estimation of Cachexia among Cancer Patients Based on Four Definitions. *J. Oncol.* 2009, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2009/693458>
- Fradet, V., Cheng, I., Casey, G., Witte, J.S., 2009. Dietary Omega-3 Fatty Acids, Cyclooxygenase-2 Genetic Variation, and Aggressive Prostate Cancer Risk. *Clin. Cancer Res.* 15, 2559–2566. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-2503>
- Fraley, D.S., Adler, S., Bruns, F.J., Zett, B., 1980. Stimulation of Lactate Production by Administration of Bicarbonate in a Patient with a Solid Neoplasm and Lactic Acidosis. *N. Engl. J. Med.* 303, 1100–1102. <https://doi.org/10.1056/NEJM198011063031907>
- Franz, M.J., 2003. The glycemic index: not the most effective nutrition therapy intervention. *Diabetes Care* 26, 2466–2468.
- Freeman, L.M., 2012. Cachexia and Sarcopenia: Emerging Syndromes of Importance in Dogs and Cats. *J. Vet. Intern. Med.* 26, 3–17. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00838.x>
- Freitas, R.D.S., Costa, K.M., Nicoletti, N.F., Kist, L.W., Bogo, M.R., Campos, M.M., 2016. Omega-3 fatty acids are able to modulate the painful symptoms associated to cyclophosphamide-induced-hemorrhagic cystitis in mice. *J. Nutr. Biochem.* 27, 219–232. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.09.007>

- Friedrichs, K.R., Thomas, C., Plier, M., Andrews, G.A., Chavey, P.S., Young, K.M., 2010. Evaluation of Serum Ferritin as a Tumor Marker for Canine Histiocytic Sarcoma: Ferritin in Canine Histiocytic Sarcoma. *J. Vet. Intern. Med.* 24, 904–911. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0543.x>
- Friesen, D.E., Baracos, V.E., Tuszynski, J.A., 2015. Modeling the energetic cost of cancer as a result of altered energy metabolism: implications for cachexia. *Theor. Biol. Med. Model.* 12. <https://doi.org/10.1186/s12976-015-0015-0>
- Fritsch, D., Allen, T.A., Dodd, C.E., Jewell, D.E., Sixby, K.A., Leventhal, P.S., Hahn, K.A., 2010. Dose-Titration Effects of Fish Oil in Osteoarthritic Dogs: Fatty Acid-Responsive Osteoarthritis. *J. Vet. Intern. Med.* 24, 1020–1026. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0572.x>
- Gadjeva, V., Dimov, A., Georgieva, N., 2008. Influence of therapy on the antioxidant status in patients with melanoma. *J. Clin. Pharm. Ther.* 33, 179–185. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2008.00909.x>
- Galadari, S., Rahman, A., Pallichankandy, S., Thayyullathil, F., 2017. Reactive oxygen species and cancer paradox: To promote or to suppress? *Free Radic. Biol. Med.* 104, 144–164. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.004>
- Galler A., Tran JL., Krammer-Lukas S., Holler U., Thalhammer JG., Zentek J., Willmann M., 2015. Blood vitamin levels in dogs with malignancies and the influence of chemotherapy. *Wien. Tierarztl. Monatsschr.*
- Gangadharan, A., Choi, S.E., Hassan, A., Ayoub, N.M., Durante, G., Balwani, S., Kim, Y.H., Pecora, A., Goy, A., Suh, K.S., 2017. Protein calorie malnutrition, nutritional intervention and personalized cancer care. *Oncotarget* 8. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15103>
- Garcia, J.M., Garcia-Touza, M., Hijazi, R.A., Taffet, G., Epner, D., Mann, D., Smith, R.G., Cunningham, G.R., Marcelli, M., 2005. Active Ghrelin Levels and Active to Total Ghrelin Ratio in Cancer-Induced Cachexia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 2920–2926. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1788>
- Generoso, S. de V., Rodrigues, N.M., Trindade, L.M., Paiva, N.C., Cardoso, V.N., Carneiro, C.M., Ferreira, A.V. de M., Faria, A.M.C., Maioli, T.U., 2015. Dietary supplementation with omega-3 fatty acid attenuates 5-fluorouracil induced mucositis in mice. *Lipids Health Dis.* 14. <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0052-z>
- Georgia Kritikos, Jacqueline Parr, Adronie Verbrugghe, 2017. The Role of Thiamine and Effects of Deficiency in Dogs and Cats. *Vet. Sci.* 4, 59. <https://doi.org/10.3390/vetsci4040059>
- Germain, E., Bonnet, P., Aubourg, L., Grangeponde, M.C., Chajès, V., Bougnoux, P., 2003. Anthracycline-induced cardiac toxicity is not increased by dietary omega-3 fatty acids. *Pharmacol. Res.* 47, 111–117.
- Germain, E., Lavandier, F., Chajès, V., Schubnel, V., Bonnet, P., Lhuillery, C., Bougnoux, P., 1999. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and oxidants increase rat mammary tumor sensitivity to epirubicin without change in cardiac toxicity. *Lipids* 34, S203–S203. <https://doi.org/10.1007/BF02562290>
- Ghoreishi, Z., Esfahani, A., Djazayeri, A., Djalali, M., Golestan, B., Ayromlou, H., Hashemzade, S., Asghari Jafarabadi, M., Montazeri, V., Keshavarz, S.A., Darabi, M., 2012. Omega-3 fatty acids are protective against paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A randomized double-blind placebo controlled trial. *BMC Cancer* 12. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-355>
- Giguère, V., 1994. Retinoic Acid Receptors and Cellular Retinoid Binding Proteins: Complex Interplay in Retinoid Signaling*. *Endocr. Rev.* 15, 61–79. <https://doi.org/10.1210/edrv-15-1-61>

- Goodwin, M.L., Gladden, L.B., Nijsten, M.W.N., Jones, K.B., 2015. Lactate and Cancer: Revisiting the Warburg Effect in an Era of Lactate Shuttling. *Front. Nutr.* 1. <https://doi.org/10.3389/fnut.2014.00027>
- Goulão, B., Stewart, F., Ford, J.A., MacLennan, G., Avenell, A., 2018. Cancer and vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 107, 652–663. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqx047>
- Graham, P.A., Maskell, E., Rawlings, J.M., Nash, A.S., Markwell, P.J., 2002. Influence of a high fibre diet on glycaemic control and quality of life in dogs with diabetes mellitus. *J. Small Anim. Pract.* 43, 67–73.
- Graham, P.A., Maskell, I.E., Nash, A.S., 1994. Canned High Fiber Diet and Postprandial Glycemia in Dogs with Naturally Occurring Diabetes Mellitus. *J. Nutr.* 124, 2712S–2715S. https://doi.org/10.1093/jn/124.suppl_12.2712S
- Grande, A.J., Silva, V., Maddocks, M., 2015. Exercise for cancer cachexia in adults: Executive summary of a Cochrane Collaboration systematic review: Executive summary of a Cochrane Collaboration systematic review. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 6, 208–211. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12055>
- Greenwald, P., 2003. -Carotene and Lung Cancer: A Lesson for Future Chemoprevention Investigations? *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 95, 1E–1E. <https://doi.org/10.1093/jnci/95.1.E1>
- Griffin, B.R., Stephens, E.K., Jatoi, A., 2013. Are 5-7 Days of Folic Acid Supplementation Necessary prior to Pemetrexed Observations from a Case Series. *Case Rep. Oncol.* 6, 339–342. <https://doi.org/10.1159/000353573>
- Grønlie Guren, M., Schneede, J., Magne Tveit, K., Magne Ueland, P., Nexø, E., Dueland, S., 2004. Biochemical signs of impaired cobalamin status during and after radiotherapy for rectal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol.* 60, 807–813. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.04.018>
- Gross, K.L., Bollinger, R., Thawngmung, P., Collings, G.F., 1994. Effect of Three Different Preservative Systems on the Stability of Extruded Dog Food Subjected to Ambient and High Temperature Storage. *J. Nutr.* 124, 2638S–2642S. https://doi.org/10.1093/jn/124.suppl_12.2638S
- Groussard, C., Morel, I., Chevanne, M., Monnier, M., Cillard, J., Delamarche, A., 2000. Free radical scavenging and antioxidant effects of lactate ion: an in vitro study. *J. Appl. Physiol.* 89, 169–175. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.1.169>
- Grützner, N., Cranford, S.M., Norby, B., Suchodolski, J.S., Steiner, J.M., 2012. Evaluation of serum cobalamin concentrations in dogs of 164 dog breeds (2006–2010). *J. Vet. Diagn. Invest.* 24, 1105–1114. <https://doi.org/10.1177/1040638712461250>
- Guesnet, P., Alessandri, J.-M., Astorg, P., Pifferi, F., Laviolle, M., 2005. Les rôles physiologiques majeurs exercés par les acides gras polyinsaturés (AGPI). *Ol. Corps Gras Lipides* 12, 333–343. <https://doi.org/10.1051/ocl.2005.0333>
- Gul, K., Mehmet, K., Meryem, A., 2017. The effects of oral glutamine on clinical and survival outcomes of non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Clin. Nutr.* 36, 1022–1028. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.06.012>
- Gulliford, T., English, J., Colston, K.W., Menday, P., Moller, S., Coombes, R.C., 1998. A phase I study of the vitamin D analogue EB 1089 in patients with advanced breast and colorectal cancer. *Br. J. Cancer* 78, 6–13.
- Gumulec, J., Masarik, M., Adam, V., Eckschlager, T., Provaznik, I., Kizek, R., 2014. Serum and Tissue Zinc in Epithelial Malignancies: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 9, e99790. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099790>

- Guo, H., Lin, S., Ren, W., Lei, Q., Chen, Z., Zhang, L., Li, Q., 2018. Enhanced Response of Acute Monocytic Leukemia Cells to Low-dose Cytarabine by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Curr. Med. Sci.* 38, 35–42. <https://doi.org/10.1007/s11596-018-1838-9>
- Gupte, A., Mumper, R.J., 2009. Elevated copper and oxidative stress in cancer cells as a target for cancer treatment. *Cancer Treat. Rev.* 35, 32–46. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2008.07.004>
- Gurbuz, A.T., Kunzelman, J., Ratzer, E.E., 1998. Supplemental Dietary Arginine Accelerates Intestinal Mucosal Regeneration and Enhances Bacterial Clearance Following Radiation Enteritis in Rats. *J. Surg. Res.* 74, 149–154. <https://doi.org/10.1006/jsre.1997.5231>
- Guttikonda, V., Harshani, J., Yeluri, S., 2014. Glut-1 as a prognostic biomarker in oral squamous cell carcinoma. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 18, 372. <https://doi.org/10.4103/0973-029X.151318>
- Haas, R., Smith, J., Rocher-Ros, V., Nadkarni, S., Montero-Melendez, T., D'Acquisto, F., Bland, E.J., Bombardieri, M., Pitzalis, C., Perretti, M., Marelli-Berg, F.M., Mauro, C., 2015. Lactate Regulates Metabolic and Pro-inflammatory Circuits in Control of T Cell Migration and Effector Functions. *PLOS Biol.* 13, e1002202. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002202>
- Haber, R.S., Rathan, A., Weiser, K.R., Pritsker, A., Itzkowitz, S.H., Bodian, C., Slater, G., Weiss, A., Burstein, D.E., 1998. GLUT1 glucose transporter expression in colorectal carcinoma: a marker for poor prognosis. *Cancer* 83, 34–40.
- Halperin, E.C., Perez, C.A., Wazer, D.E., Brady, L.W. (Eds.), 2013. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology: [includes access to LWWOncology.com, LWWOncology, 6. ed. ed, Radiation Oncology. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Hanahan, D., Weinberg, R.A., 2011. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 144, 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hand, M.S., Morris, M.L., Hand, M.S., 2010. Small animal clinical nutrition. Mark Morris Institute, Topeka, Kansas.
- Hansen, A.E., Mcevoy, F., Engelholm, S.A., Law, I., Kristensen, A.T., 2011. FDG PET/CT IMAGING IN CANINE CANCER PATIENTS: FDG PET/CT in Canine Cancer Patients. *Vet. Radiol. Ultrasound* 52, 201–206. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2010.01757.x>
- Hansen, R.A., Anderson, C., Fettman, M.J., LaRue, S.M., Davenport, D.J., Gross, K.L., Richardson, K.L., Ogilvie, G.K., 2011. Menhaden oil administration to dogs treated with radiation for nasal tumors demonstrates lower levels of tissue eicosanoids. *Nutr. Res.* 31, 929–936. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2011.09.018>
- Hardman, W.E., Moyer, M.P., Cameron, I.L., 2002. Consumption of an omega-3 fatty acids product, INCELL AAFA™, reduced side-effects of CPT-11 (irinotecan) in mice. *Br. J. Cancer* 86, 983–988. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600175>
- Harmon, B.E., Carter, M., Hurley, T.G., Shivappa, N., Teas, J., Hébert, J.R., 2015. Nutrient Composition and Anti-inflammatory Potential of a Prescribed Macrobiotic Diet. *Nutr. Cancer* 67, 933–940. <https://doi.org/10.1080/01635581.2015.1055369>
- Harrison, E.H., dela Seña's, C., 2015. Assimilation and Conversion of Dietary Vitamin A into Bioactive Retinoids, in: Dollé, P., Neiderreither, K. (Eds.), *The Retinoids*. John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ, pp. 35–56.
- Harris, P.L., Embree, N.D., 1963. Quantitative Consideration of the Effect of Polyunsaturated Fatty Acid Content of the Diet Upon the Requirements for Vitamin E. *Am. J. Clin. Nutr.* 13, 385–392. <https://doi.org/10.1093/ajcn/13.6.385>

- Harris, W.S., 2018. The Omega-6:Omega-3 ratio: A critical appraisal and possible successor. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 132, 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2018.03.003>
- Hashemipour, M.A., Barzegari, S., Kakoie, S., Aghahi, R.H., 2017. Effects of Omega-3 Fatty Acids Against Chemotherapy-induced Mucositis: A Double-blind Randomized Clinical Trial. *Wounds Compend. Clin. Res. Pract.* 29, 360–366.
- Hassanein, M., Hoeksema, M.D., Shiota, M., Qian, J., Harris, B.K., Chen, H., Clark, J.E., Alborn, W.E., Eisenberg, R., Massion, P.P., 2013. SLC1A5 Mediates Glutamine Transport Required for Lung Cancer Cell Growth and Survival. *Clin. Cancer Res.* 19, 560–570. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2334>
- Hawkins, R.A., Sangster, K., Arends, M.J., 1998. Apoptotic death of pancreatic cancer cells induced by polyunsaturated fatty acids varies with double bond number and involves an oxidative mechanism. *J. Pathol.* 185, 61–70. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199805\)185:1<61::AID-PATH49>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199805)185:1<61::AID-PATH49>3.0.CO;2-8)
- Hazama, S., Watanabe, S., Ohashi, M., Yagi, M., Suzuki, M., Matsuda, K., Yamamoto, T., Suga, Y., Suga, T., Nakazawa, S., Oka, M., 2009. Efficacy of orally administered superfine dispersed lentinan (beta-1,3-glucan) for the treatment of advanced colorectal cancer. *Anticancer Res.* 29, 2611–2617.
- Heading, K., Brockley, L., Bennett, P., 2011. CCNU (lomustine) toxicity in dogs: a retrospective study (2002-07): SMALL ANIMALS. *Aust. Vet. J.* 89, 109–116. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2011.00690.x>
- Hens, J.R., Sinha, I., Perodin, F., Cooper, T., Sinha, R., Plummer, J., Perrone, C.E., Orentreich, D., 2016. Methionine-restricted diet inhibits growth of MCF10AT1-derived mammary tumors by increasing cell cycle inhibitors in athymic nude mice. *BMC Cancer* 16. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2367-1>
- Hensley, C.T., Wasti, A.T., DeBerardinis, R.J., 2013. Glutamine and cancer: cell biology, physiology, and clinical opportunities. *J. Clin. Invest.* 123, 3678–3684. <https://doi.org/10.1172/JCI69600>
- Hercberg, S., Galan, P., Preziosi, P., Bertrais, S., Mennen, L., Malvy, D., Roussel, A.-M., Favier, A., Briançon, S., 2004. The SU.VI.MAX Study: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Health Effects of Antioxidant Vitamins and Minerals. *Arch. Intern. Med.* 164, 2335. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.21.2335>
- Hewson-Hughes, A.K., Hewson-Hughes, V.L., Colyer, A., Miller, A.T., McGrane, S.J., Hall, S.R., Butterwick, R.F., Simpson, S.J., Raubenheimer, D., 2013. Geometric analysis of macronutrient selection in breeds of the domestic dog, *Canis lupus familiaris*. *Behav. Ecol.* 24, 293–304. <https://doi.org/10.1093/beheco/ars168>
- Heyman, S.N., Rosen, S., Silva, P., Spokes, K., Egorin, M.J., Epstein, F.H., 1991. Protective action of glycine in cisplatin nephrotoxicity. *Kidney Int.* 40, 273–279.
- Hilker, D.M., Somogyi, J.C., 1982. Antithiamins of plant origin : their chemical nature and mode of action. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 378, 137–145. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1982.tb31192.x>
- Hoening, M., Laflamme, P.D., Klaser, D.A., Singer, M.J., Ferguson, D.C., 2001. Glucose tolerance and lipid profiles in dogs fed different fiber diets. *Vet. Ther. Res. Appl. Vet. Med.* 2, 160–169.
- Hoy, M.K., Winters, B.L., Chlebowski, R.T., Papoutsakis, C., Shapiro, A., Lubin, M.P., Thomson, C.A., Grosvenor, M.B., Copeland, T., Falk, E., Day, K., Blackburn, G.L., 2009. Implementing a Low-Fat Eating Plan in the Women’s Intervention Nutrition Study. *J. Am. Diet. Assoc.* 109, 688–696. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2008.12.016>

- Huebner, J., Marienfeld, S., Abbenhardt, C., Ulrich, C., Muenstedt, K., Micke, O., Muecke, R., Loeser, C., 2014. Counseling patients on cancer diets: a review of the literature and recommendations for clinical practice. *Anticancer Res.* 34, 39–48.
- Hwang, J.-M., Chan, D.-C., Chang, T.-M., Tsao, T.-Y., Tsou, S.-S., Lu, R.-H., Tsai, L.-M., 2003. Effects of oral arginine and glutamine on radiation-induced injury in the rat. *J. Surg. Res.* 109, 149–154. [https://doi.org/10.1016/S0022-4804\(02\)00096-3](https://doi.org/10.1016/S0022-4804(02)00096-3)
- Ibraheem M. A. EL Agouza, Dalia E. EL Nashar, 2011. Serum Taurine as a Marker of Endometrial Cancer. *Open Womens Health J.*
- ICCG REACT, 2018. . *Inst. Cancer Res.*
- Isenberg-Grzeda, E., Rahane, S., DeRosa, A.P., Ellis, J., Nicolson, S.E., 2016. Wernicke-Korsakoff syndrome in patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 17, e142–e148. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00037-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00037-1)
- Isenberg-Grzeda, E., Shen, M.J., Alici, Y., Wills, J., Nelson, C., Breitbart, W., 2017. High rate of thiamine deficiency among inpatients with cancer referred for psychiatric consultation: results of a single site prevalence study: Thiamine deficiency in cancer inpatients. *Psychooncology.* 26, 1384–1389. <https://doi.org/10.1002/pon.4155>
- Ishida, S., Andreux, P., Poitry-Yamate, C., Auwerx, J., Hanahan, D., 2013. Bioavailable copper modulates oxidative phosphorylation and growth of tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 110, 19507–19512. <https://doi.org/10.1073/pnas.1318431110>
- Jacobs, E.T., Thomson, C.A., Flatt, S.W., Al-Delaimy, W.K., Hibler, E.A., Jones, L.A., LeRoy, E.C., Newman, V.A., Parker, B.A., Rock, C.L., Pierce, J.P., 2011. Vitamin D and breast cancer recurrence in the Women’s Healthy Eating and Living (WHEL) Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 93, 108–117. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.30009>
- Jain, R.K., Trump, D.L., Egorin, M.J., Fernandez, M., Johnson, C.S., Ramanathan, R.K., 2011. A phase I study of the vitamin D3 analogue ILX23-7553 administered orally to patients with advanced solid tumors. *Invest. New Drugs* 29, 1420–1425. <https://doi.org/10.1007/s10637-010-9492-5>
- Jatoi, A., Rowland, K., Loprinzi, C.L., Sloan, J.A., Dakhil, S.R., MacDonald, N., Gagnon, B., Novotny, P.J., Mailliard, J.A., Bushey, T.I.L., Nair, S., Christensen, B., 2004. An Eicosapentaenoic Acid Supplement Versus Megestrol Acetate Versus Both for Patients With Cancer-Associated Wasting: A North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada Collaborative Effort. *J. Clin. Oncol.* 22, 2469–2476. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.06.024>
- Jiang, P., Du, W., Wu, M., 2014. Regulation of the pentose phosphate pathway in cancer. *Protein Cell* 5, 592–602. <https://doi.org/10.1007/s13238-014-0082-8>
- Jing, J., Nelson, C., Paik, J., Shirasaka, Y., Amory, J.K., Isoherranen, N., 2017. Physiologically Based Pharmacokinetic Model of All- trans-Retinoic Acid with Application to Cancer Populations and Drug Interactions. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 361, 246–258. <https://doi.org/10.1124/jpet.117.240523>
- Katt, W.P., Lukey, M.J., Cerione, R.A., 2017. A tale of two glutaminases: homologous enzymes with distinct roles in tumorigenesis. *Future Med. Chem.* 9, 223–243. <https://doi.org/10.4155/fmc-2016-0190>
- Kazmierski, K.J., Ogilvie, G.K., Fettman, M.J., Lana, S.E., Walton, J.A., Hansen, R.A., Richardson, K.L., Hamar, D.W., Bedwell, C.L., Andrews, G., Chavey, S., 2001. Serum zinc, chromium, and iron concentrations in dogs with lymphoma and osteosarcoma. *J. Vet. Intern. Med.* 15, 585–588.

- Kenfield, S.A., Van Blarigan, E.L., DuPre, N., Stampfer, M.J., L. Giovannucci, E., Chan, J.M., 2014. Selenium Supplementation and Prostate Cancer Mortality. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 107, dju360–dju360. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju360>
- Kennedy, K.M., Dewhirst, M.W., 2010. Tumor metabolism of lactate: the influence and therapeutic potential for MCT and CD147 regulation. *Future Oncol.* 6, 127–148. <https://doi.org/10.2217/fon.09.145>
- Kenner, C.H., Evan, A.P., Blomgren, P., Aronoff, G.R., Luft, F.C., 1985. Effect of protein intake on renal function and structure in partially nephrectomized rats. *Kidney Int.* 27, 739–750.
- Khodadadi, S., Sobhani, N., Mirshekar, S., Ghiasvand, R., Pourmasoumi, M., Miraghajani, M., Dehsoukhteh, S., 2017. Tumor cells growth and survival time with the ketogenic diet in animal models: A systematic review. *Int. J. Prev. Med.* 8, 35. <https://doi.org/10.4103/2008-7802.207035>
- Kidder, A.C., Chew, D., 2009. Treatment Options for Hyperphosphatemia in Feline CKD: What’s Out there? *J. Feline Med. Surg.* 11, 913–924. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.09.012>
- Kimmel, S.E., Michel, K.E., Hess, R.S., Ward, C.R., 2000. Effects of insoluble and soluble dietary fiber on glycemic control in dogs with naturally occurring insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 216, 1076–1081.
- Kim, S.-W., Lee, J.-H., Moon, J.-H., Nazim, U., Lee, Y.-J., Seol, J.-W., Hur, J., Eo, S.-K., Lee, J.-H., Park, S.-Y., 2016. Niacin alleviates TRAIL-mediated colon cancer cell death via autophagy flux activation. *Oncotarget* 7. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5374>
- Kiselow, M.A., Rassnick, K.M., McDonough, S.P., Goldstein, R.E., Simpson, K.W., Weinkle, T.K., Erb, H.N., 2008. Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995–2005). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 232, 405–410. <https://doi.org/10.2460/javma.232.3.405>
- Klement, R.J., Kämmerer, U., 2011. Is there a role for carbohydrate restriction in the treatment and prevention of cancer? *Nutr. Metab.* 8, 75. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-8-75>
- Konishi, M., Iwasa, M., Araki, J., Kobayashi, Y., Katsuki, A., Sumida, Y., Nakagawa, N., Kojima, Y., Watanabe, S., Adachi, Y., Kaito, M., 2006. Increased lipid peroxidation in patients with non-alcoholic fatty liver disease and chronic hepatitis C as measured by the plasma level of 8-isoprostane. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 21, 1821–1825. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04420.x>
- Koppenol, W.H., Bounds, P.L., Dang, C.V., 2011. Otto Warburg’s contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nat. Rev. Cancer* 11, 325–337. <https://doi.org/10.1038/nrc3038>
- Kubes, P., McCafferty, D.M., 2000. Nitric oxide and intestinal inflammation. *Am. J. Med.* 109, 150–158.
- Kuhn, K.S., Muscaritoli, M., Wischmeyer, P., Stehle, P., 2010. Glutamine as indispensable nutrient in oncology: experimental and clinical evidence. *Eur. J. Nutr.* 49, 197–210. <https://doi.org/10.1007/s00394-009-0082-2>
- Kung, H.-N., Marks, J.R., Chi, J.-T., 2011. Glutamine Synthetase Is a Genetic Determinant of Cell Type-Specific Glutamine Independence in Breast Epithelia. *PLoS Genet.* 7, e1002229. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002229>
- Lassnigg, A., Punz, A., Barker, R., Keznickl, P., Manhart, N., Roth, E., Hiesmayr, M., 2003. Influence of intravenous vitamin E supplementation in cardiac surgery on oxidative stress: a double-blinded, randomized, controlled study. *Br. J. Anaesth.* 90, 148–154. <https://doi.org/10.1093/bja/aeg042>

- Lau, D.H., Psaltis, P.J., Carbone, A., Kelly, D.J., Mackenzie, L., Worthington, M., Metcalf, R.G., Kuklik, P., Nelson, A.J., Zhang, Y., Wong, C.X., Brooks, A.G., Saint, D.A., James, M.J., Edwards, J., Young, G.D., Worthley, S.G., Sanders, P., 2011. Atrial protective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids: A long-term study in ovine chronic heart failure. *Heart Rhythm* 8, 575–582. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.12.009>
- Le Bricon, T., 1996. Effects of administration of oral branched-chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients. *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* 15, 337.
- Lee, C., Raffaghello, L., Brandhorst, S., Safdie, F.M., Bianchi, G., Martin-Montalvo, A., Pistoia, V., Wei, M., Hwang, S., Merlino, A., Emionite, L., de Cabo, R., Longo, V.D., 2012. Fasting Cycles Retard Growth of Tumors and Sensitize a Range of Cancer Cell Types to Chemotherapy. *Sci. Transl. Med.* 4, 124ra27–124ra27. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003293>
- Lee, S.M., Lee, J.Y., Choi, J.E., Lee, S.Y., Park, J.Y., Kim, D.S., 2010. Epigenetic inactivation of retinoid X receptor genes in non-small cell lung cancer and the relationship with clinicopathologic features. *Cancer Genet. Cytogenet.* 197, 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2009.10.008>
- Lenox, C.E., Bauer, J.E., 2013. Potential Adverse Effects of Omega-3 Fatty Acids in Dogs and Cats. *J. Vet. Intern. Med.* 27, 217–226. <https://doi.org/10.1111/jvim.12033>
- Lev-Tzion, R., Griffiths, A.M., Ledder, O., Turner, D., 2014. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006320.pub4>
- Lévy, P., Menzelxhiu, A., Paillot, B., Bretagne, J.F., Fléjou, J.F., Bernades, P., 1993. Abdominal radiotherapy is a cause for chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 105, 905–909.
- Lewis, C., Xun, P., Fly, A.D., Luo, J., He, K., 2015. Fish Oil Supplementation and Quality of Life in Stage II Colorectal Cancer Patients: A 24-Month Follow-Up Study. *Nutr. Cancer* 67, 1241–1248. <https://doi.org/10.1080/01635581.2015.1078900>
- Liberti, M.V., Locasale, J.W., 2016. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? *Trends Biochem. Sci.* 41, 211–218. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.12.001>
- Lieffers, J.R., Mourtzakis, M., Hall, K.D., McCargar, L.J., Prado, C.M., Baracos, V.E., 2009. A viscerally driven cachexia syndrome in patients with advanced colorectal cancer: contributions of organ and tumor mass to whole-body energy demands. *Am. J. Clin. Nutr.* 89, 1173–1179. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27273>
- Lin, C., Yin, M., 2007. B vitamins deficiency and decreased anti-oxidative state in patients with liver cancer. *Eur. J. Nutr.* 46, 293–299. <https://doi.org/10.1007/s00394-007-0665-8>
- Lind, D.S., 2004. Arginine and Cancer. *J. Nutr.* 134, 2837S–2841S. <https://doi.org/10.1093/jn/134.10.2837S>
- Lindsay S., Entenman C., Chaikoff I. L., 1948. Pancreatitis accompanying hepatic disease in dogs fed a high fat, low protein diet. *Arch Pathol* 45, 635–638.
- Link, L.B., Jacobson, J.S., 2008. Factors affecting adherence to a raw vegan diet. *Complement. Ther. Clin. Pract.* 14, 53–59. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2006.12.005>
- Lin, Y.-S., Lin, L.-C., Lin, S.-W., 2009. Effects of zinc supplementation on the survival of patients who received concomitant chemotherapy and radiotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma: Follow-up of a double-blind randomized study with subgroup analysis. *The Laryngoscope* 119, 1348–1352. <https://doi.org/10.1002/lary.20524>

- Liu, R., Fu, Z., Zhao, M., Gao, X., Li, H., Mi, Q., Liu, P., Yang, J., Yao, Z., Gao, Q., 2017. GLUT1-mediated selective tumor targeting with fluorine containing platinum(II) glycoconjugates. *Oncotarget*. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17073>
- Long, J.P., Greco, S.C., 2000. The effect of propofol administered intravenously on appetite stimulation in dogs. *Contemp. Top. Lab. Anim. Sci.* 39, 43–46.
- Lubecka-Pietruszewska, K., Kaufman-Szymczyk, A., Stefanska, B., Fabianowska-Majewska, K., 2013. Folic acid enforces DNA methylation-mediated transcriptional silencing of PTEN, APC and RARbeta2 tumour suppressor genes in breast cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 430, 623–628. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.11.103>
- Ludwig, H., Evgstatiev, R., Kornek, G., Aapro, M., Bauernhofer, T., Buxhofer-Ausch, V., Fridrik, M., Geissler, D., Geissler, K., Gisslinger, H., Koller, E., Kopetzky, G., Lang, A., Rumpold, H., Steurer, M., Kamali, H., Link, H., 2015. Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients. *Wien. Klin. Wochenschr.* 127, 907–919. <https://doi.org/10.1007/s00508-015-0842-3>
- Lu’o’ng, K.V.Q., Nguyễn, L.T.H., 2013. The role of thiamine in cancer: possible genetic and cellular signaling mechanisms. *Cancer Genomics Proteomics* 10, 169–185.
- MacDonald, V., 2009. Chemotherapy: managing side effects and safe handling. *Can. Vet. J. Rev. Veterinaire Can.* 50, 665–668.
- Maddocks, O.D.K., Berkers, C.R., Mason, S.M., Zheng, L., Blyth, K., Gottlieb, E., Vousden, K.H., 2012. Serine starvation induces stress and p53-dependent metabolic remodelling in cancer cells. *Nature* 493, 542–546. <https://doi.org/10.1038/nature11743>
- Mahdavi, R., Faramarzi, E., Seyedrezazadeh, E., Mohammad-zadeh, M., Pourmoghaddam, M., 2009. Evaluation of Oxidative Stress, Antioxidant Status and Serum Vitamin C Levels in Cancer Patients. *Biol. Trace Elem. Res.* 130, 1–6. <https://doi.org/10.1007/s12011-008-8309-2>
- Maiuri, M.C., Kroemer, G., 2015. Essential Role for Oxidative Phosphorylation in Cancer Progression. *Cell Metab.* 21, 11–12. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.12.013>
- Malthièry, Savagner, 2005. Métabolisme énergétique de la cellule cancéreuse : exemple des tumeurs endocrines riches en mitochondries. Presented at the Réunion annuelle du GTE Angers, Masson, pp. 205–213.
- Marchwicka, A., Cebrat, M., Łaszkiwicz, A., Śnieżewski, Ł., Brown, G., Marcinkowska, E., 2016. Regulation of vitamin D receptor expression by retinoic acid receptor alpha in acute myeloid leukemia cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 159, 121–130. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.03.013>
- Marconato, L., Crispino, G., Finotello, R., Mazzotti, S., Salerni, F., Zini, E., 2009. Serum lactate dehydrogenase activity in canine malignancies. *Vet. Comp. Oncol.* 7, 236–243. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00196.x>
- Marconato, L., Nitzl, D.B., Melzer-Ruess, K.J., Keller, M.A., Buchholz, J., 2012. Chemotherapy and radiation therapy in 4 dogs with muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Can. Vet. J. Rev. Veterinaire Can.* 53, 875–879.
- Marcus, A.I., 2018. Malignant growth: creating the modern cancer research establishment, 1875-1915. The University of Alabama Press, Tuscaloosa.
- Marks, S.L., Cook, A.K., Reader, R., Kass, P.H., Théon, A.P., Greve, C., Rogers, Q.R., 1999. Effects of glutamine supplementation of an amino acid-based purified diet on intestinal mucosal integrity in cats with methotrexate-induced enteritis. *Am. J. Vet. Res.* 60, 755–763.
- Martinez-Lostao, L., Anel, A., Pardo, J., 2015. How Do Cytotoxic Lymphocytes Kill Cancer Cells? *Clin. Cancer Res.* 21, 5047–5056. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0685>

- Martinez-Outschoorn, U.E., Lin, Z., Whitaker-Menezes, D., Howell, A., Lisanti, M.P., Sotgia, F., 2012a. Ketone bodies and two-compartment tumor metabolism: Stromal ketone production fuels mitochondrial biogenesis in epithelial cancer cells. *Cell Cycle* 11, 3956–3963. <https://doi.org/10.4161/cc.22136>
- Martinez-Outschoorn, U.E., Lin, Z., Whitaker-Menezes, D., Howell, A., Sotgia, F., Lisanti, M.P., 2012b. Ketone body utilization drives tumor growth and metastasis. *Cell Cycle* 11, 3964–3971. <https://doi.org/10.4161/cc.22137>
- Masino, S.A., Rho, J.M., 2012. Mechanisms of Ketogenic Diet Action, in: Noebels, J.L., Avoli, M., Rogawski, M.A., Olsen, R.W., Delgado-Escueta, A.V. (Eds.), *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. National Center for Biotechnology Information (US), Bethesda (MD).
- Massaro, M., Habib, A., Lubrano, L., Turco, S.D., Lazzerini, G., Bourcier, T., Weksler, B.B., De Caterina, R., 2006. The omega-3 fatty acid docosahexaenoate attenuates endothelial cyclooxygenase-2 induction through both NADP(H) oxidase and PKC inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 103, 15184–15189. <https://doi.org/10.1073/pnas.0510086103>
- Mathews, E.H., Liebenberg, L., 2013. Cancer control via glucose and glutamine deprivation. *J. Intern. Med.* 274, 492–492. <https://doi.org/10.1111/joim.12068>
- Matsui, H., Morishima, I., Hayashi, K., Kamiya, H., Saburi, Y., Okumura, K., 2002. Dietary fish oil does not prevent doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats. *Can. J. Cardiol.* 18, 279–286.
- Ma, Y., Chapman, J., Levine, M., Polireddy, K., Drisko, J., Chen, Q., 2014. High-Dose Parenteral Ascorbate Enhanced Chemosensitivity of Ovarian Cancer and Reduced Toxicity of Chemotherapy. *Sci. Transl. Med.* 6, 222ra18–222ra18. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007154>
- Mazurak, V.C., Calder, P.C., van der Meij, B.S., 2015. Let Them Eat Fish. *JAMA Oncol.* 1, 840. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2053>
- Mazzaferro, E.M., Hackett, T.B., Stein, T.P., Ogilvie, G.K., Wingfield, W.E., Walton, J., Turner, A.S., Fettman, M.J., 2001. Metabolic alterations in dogs with osteosarcoma. *Am. J. Vet. Res.* 62, 1234–1239.
- McBride, M.M., Dalpadado, P., Drinkwater, K.F., Godø, O.R., Hobday, A.J., Hollowed, A.B., Kristiansen, T., Murphy, E.J., Ressler, P.H., Subbey, S., Hofmann, E.E., Loeng, H., 2014. Krill, climate, and contrasting future scenarios for Arctic and Antarctic fisheries. *ICES J. Mar. Sci.* 71, 1934–1955. <https://doi.org/10.1093/icesjms/fsu002>
- McGinnity, P., Prodohl, P., Ferguson, A., Hynes, R., Maoileidigh, N. o., Baker, N., Cotter, D., O'Hea, B., Cooke, D., Rogan, G., Taggart, J., Cross, T., 2003. Fitness reduction and potential extinction of wild populations of Atlantic salmon, *Salmo salar*, as a result of interactions with escaped farm salmon. *Proc. R. Soc. B Biol. Sci.* 270, 2443–2450. <https://doi.org/10.1098/rspb.2003.2520>
- McQuown, B., Burgess, K.E., Heinze, C.R., 2017. Preliminary investigation of blood concentrations of insulin-like growth factor, insulin, lactate and β -hydroxybutyrate in dogs with lymphoma as compared with matched controls. *Vet. Comp. Oncol.* <https://doi.org/10.1111/vco.12376>
- Meuten, D.J., 2017. Tumors in domestic animals.
- Michel, K.E., Sorenmo, K., Shofer, F.S., 2004. Evaluation of body condition and weight loss in dogs presented to a veterinary oncology service. *J. Vet. Intern. Med.* 18, 692–695.
- Miller, D.R., 2006. A tribute to Sidney Farber - the father of modern chemotherapy. *Br. J. Haematol.* 134, 20–26. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06119.x>
- Miller, R.P., Tadagavadi, R.K., Ramesh, G., Reeves, W.B., 2010. Mechanisms of Cisplatin Nephrotoxicity. *Toxins* 2, 2490–2518. <https://doi.org/10.3390/toxins2112490>

- Minami, Y., Miyata, H., Doki, Y., Yano, M., Yamasaki, M., Takiguchi, S., Fujiwara, Y., Yasuda, T., Monden, M., 2008. [ω -3 Fatty acid-containing diet (Racol) reduces toxicity of chemoradiation therapy for patients with esophageal cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 35, 437–440.
- Ming Chao et al., 2016. A nonrandomized cohort and a randomized study of local control of large hepatocarcinoma by targeting intratumoral lactic acidosis -. <https://doi.org/10.7554/elife.15691.001>
- Miyagi, Y., Higashiyama, M., Gochi, A., Akaike, M., Ishikawa, T., Miura, T., Saruki, N., Bando, E., Kimura, H., Imamura, F., Moriyama, M., Ikeda, I., Chiba, A., Oshita, F., Imaizumi, A., Yamamoto, H., Miyano, H., Horimoto, K., Tochikubo, O., Mitsushima, T., Yamakado, M., Okamoto, N., 2011. Plasma Free Amino Acid Profiling of Five Types of Cancer Patients and Its Application for Early Detection. *PLoS ONE* 6, e24143. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024143>
- Moen, I., Stuhr, L.E.B., 2012. Hyperbaric oxygen therapy and cancer—a review. *Target. Oncol.* 7, 233–242. <https://doi.org/10.1007/s11523-012-0233-x>
- Moertel, C.G., Fleming, T.R., Creagan, E.T., Rubin, J., O'Connell, M.J., Ames, M.M., 1985. High-Dose Vitamin C versus Placebo in the Treatment of Patients with Advanced Cancer Who Have Had No Prior Chemotherapy: A Randomized Double-Blind Comparison. *N. Engl. J. Med.* 312, 137–141. <https://doi.org/10.1056/NEJM198501173120301>
- Monirujjaman, M., Ferdouse, A., 2014. Metabolic and Physiological Roles of Branched-Chain Amino Acids. *Adv. Mol. Biol.* 2014, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2014/364976>
- Monti, D.A., Mitchell, E., Bazzan, A.J., Littman, S., Zabrecky, G., Yeo, C.J., Pillai, M.V., Newberg, A.B., Deshmukh, S., Levine, M., 2012. Phase I Evaluation of Intravenous Ascorbic Acid in Combination with Gemcitabine and Erlotinib in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer. *PLoS ONE* 7, e29794. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029794>
- Morris, J.G., Rogers, Q.R., 1978. Arginine: An Essential Amino Acid for the Cat. *J. Nutr.* 108, 1944–1953. <https://doi.org/10.1093/jn/108.12.1944>
- Moulas, A.N., Gerogianni, I.C., Papadopoulos, D., Gourgoulisanis, K.I., 2006. Serum retinoic acid, retinol and retinyl palmitate levels in patients with lung cancer. *Respirology* 11, 169–174. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00833.x>
- MRC Clinical Trials Unit at UCL, 2016. Celecoxib With or Without Zoledronic Acid for Hormone-Naïve Prostate Cancer: Survival Results From STAMPEDE (NCT00268476). *Clin. Adv. Hematol. Oncol. HO* 14, 11–13.
- Munoz, J., Amr Hanbali, Mohd Khushman, Stoltenberg, M., 2011. Severe lactic acidosis in a patient with metastatic prostate cancer. *J. Cancer Res. Ther.* 7, 201. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.82925>
- Murakami, K., Miyata, H., Miyazaki, Y., Makino, T., Takahashi, T., Kurokawa, Y., Yamasaki, M., Nakajima, K., Takiguchi, S., Mori, M., Doki, Y., 2017. ω -3 Fatty Acids Reduce Chemotherapy-Induced Hematological Toxicity by Bone Marrow Stimulation in Mice. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 41, 815–823. <https://doi.org/10.1177/0148607115597887>
- Murphy, R.A., Mourtzakis, M., Chu, Q.S.C., Baracos, V.E., Reiman, T., Mazurak, V.C., 2011. Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. *Cancer* 117, 1775–1782. <https://doi.org/10.1002/cncr.25709>

- Murphy, R.A., Mourtzakis, M., Chu, Q.S., Reiman, T., Mazurak, V.C., 2010. Skeletal Muscle Depletion Is Associated with Reduced Plasma (n-3) Fatty Acids in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *J. Nutr.* 140, 1602–1606. <https://doi.org/10.3945/jn.110.123521>
- Murphy, R.A., Mourtzakis, M., Mazurak, V.C., 2012. n-3 polyunsaturated fatty acids: the potential role for supplementation in cancer. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 15, 246–251. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328351c32f>
- Murray, R.K., Harper, H.A. (Eds.), 2012. *Harper's illustrated biochemistry*, 29th ed. ed, A Lange medical book. McGraw-Hill Medical, New York, NY.
- Mut-Salud, N., Álvarez, P.J., Garrido, J.M., Carrasco, E., Aránega, A., Rodríguez-Serrano, F., 2016. Antioxidant Intake and Antitumor Therapy: Toward Nutritional Recommendations for Optimal Results. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016, 1–19. <https://doi.org/10.1155/2016/6719534>
- Naigamwalla & al., 2012. Iron deficiency anemia. *Can Vet J* 250–256.
- Naoum, F.A., 2016. Iron deficiency in cancer patients. *Rev. Bras. Hematol. E Hemoter.* 38, 325–330. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2016.05.009>
- Nauman, G., Gray, J., Parkinson, R., Levine, M., Paller, C., 2018. Systematic Review of Intravenous Ascorbate in Cancer Clinical Trials. *Antioxidants* 7, 89. <https://doi.org/10.3390/antiox7070089>
- Nebeling, L.C., Miraldi, F., Shurin, S.B., Lerner, E., 1995. Effects of a ketogenic diet on tumor metabolism and nutritional status in pediatric oncology patients: two case reports. *J. Am. Coll. Nutr.* 14, 202–208.
- Nelson, B.H., 2008. The impact of T-cell immunity on ovarian cancer outcomes. *Immunol. Rev.* 222, 101–116. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00614.x>
- Nelson, R.W., Duesberg, C.A., Ford, S.L., Feldman, E.C., Davenport, D.J., Kiernan, C., Neal, L., 1998. Effect of dietary insoluble fiber on control of glycemia in dogs with naturally acquired diabetes mellitus. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 212, 380–386.
- Nelson, R.W., Ihle, S.L., Lewis, L.D., Salisbury, S.K., Miller, T., Bergdall, V., Bottoms, G.D., 1991. Effects of dietary fiber supplementation on glycemic control in dogs with alloxan-induced diabetes mellitus. *Am. J. Vet. Res.* 52, 2060–2066.
- Neuzil, J., 2003. Vitamin E succinate and cancer treatment: a vitamin E prototype for selective antitumour activity. *Br. J. Cancer* 89, 1822–1826. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601360>
- Nimse, S.B., Pal, D., 2015. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Adv.* 5, 27986–28006. <https://doi.org/10.1039/C4RA13315C>
- Nøding, R., Schønberg, S.A., Krokan, H.E., Bjerve, K.S., 1998. Effects of polyunsaturated fatty acids and their n-6 hydroperoxides on growth of five malignant cell lines and the significance of culture media. *Lipids* 33, 285–293.
- NRC, 2006. *Nutrient Requirements of Dogs and Cats*. National Academies Press, Washington, D.C.
- Ogawa, Y., Kiba, T., Nakano, K., Fujiwara, K., Taniguchi, H., Hosokawa, A., Nakashima, T., Kimoto, S., Kajiume, S., Okada, Y., Ichiba, Y., 2014. [Prospective study of biotin treatment in patients with erythema due to gefitinib or erlotinib]. *Gan To Kagaku Ryoho* 41, 517–522.
- Ogilvie, G.K., 1998. Interventional nutrition for the cancer patient. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 13, 224–231. [https://doi.org/10.1016/S1096-2867\(98\)80007-8](https://doi.org/10.1016/S1096-2867(98)80007-8)
- Ogilvie, G.K., Fettman, M.J., Mallinckrodt, C.H., Walton, J.A., Hansen, R.A., Davenport, D.J., Gross, K.L., Richardson, K.L., Rogers, Q., Hand, M.S., 2000. Effect of fish oil, arginine, and doxorubicin chemotherapy on remission and survival time for dogs with lymphoma: A

- double-blind, randomized placebo-controlled study. *Cancer* 88, 1916–1928. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(20000415\)88:8<1916::AID-CNCR22>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(20000415)88:8<1916::AID-CNCR22>3.0.CO;2-F)
- Ogilvie, G.K., Ford, R.B., Vail, D.M., Walters, L.M., Salman, M.D., Babineau, C., Fettman, M.J., 1994. Alterations in lipoprotein profiles in dogs with lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.* 8, 62–66.
- Ogilvie, G.K., Vail, D.M., Wheeler, S.L., Fettman, M.J., Salman, M.D., Johnston, S.D., Hegstad, R.L., 1992. Effects of chemotherapy and remission on carbohydrate metabolism in dogs with lymphoma. *Cancer* 69, 233–238.
- Ogilvie, G.K., Walters, L.M., Fettman, M.J., Hand, M.S., Salman, M.D., Wheeler, S.L., 1993. Energy expenditure in dogs with lymphoma fed two specialized diets. *Cancer* 71, 3146–3152.
- Ogilvie, G.K., Walters, L.M., Salman, M.D., Fettman, M.J., 1996. Resting energy expenditure in dogs with nonhematopoietic malignancies before and after excision of tumors. *Am. J. Vet. Res.* 57, 1463–1467.
- Ogilvie, G.K., Walters, L., Salman, M.D., Fettman, M.J., Johnston, S.D., Hegstad, R.L., 1997. Alterations in carbohydrate metabolism in dogs with nonhematopoietic malignancies. *Am. J. Vet. Res.* 58, 277–281.
- Ozsvari, B., Bonuccelli, G., Sanchez-Alvarez, R., Foster, R., Sotgia, F., Lisanti, M.P., 2017. Targeting flavin-containing enzymes eliminates cancer stem cells (CSCs), by inhibiting mitochondrial respiration: Vitamin B2 (Riboflavin) in cancer therapy. *Aging*. <https://doi.org/10.18632/aging.101351>
- Padayatty, S.J., 2006. Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases. *Can. Med. Assoc. J.* 174, 937–942. <https://doi.org/10.1503/cmaj.050346>
- Pagès, F., Galon, J., Dieu-Nosjean, M.-C., Tartour, E., Sautès-Fridman, C., Fridman, W.-H., 2010. Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored. *Oncogene* 29, 1093–1102. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.416>
- Pang, L.Y., Argyle, S.A., Kamida, A., Morrison, K.O., Argyle, D.J., 2014. The long-acting COX-2 inhibitor mavacoxib (Trocoxil™) has anti-proliferative and pro-apoptotic effects on canine cancer cell lines and cancer stem cells in vitro. *BMC Vet. Res.* 10. <https://doi.org/10.1186/s12917-014-0184-9>
- Pastoor, F.J.H., Opitz, R., Van 't Klooster, A.T., Beynen, A.C., 1994. Substitution of dietary calcium chloride for calcium carbonate reduces urinary pH and urinary phosphorus excretion in adult cats. *Vet. Q.* 16, 157–160. <https://doi.org/10.1080/01652176.1994.9694440>
- Patel, V.B., Preedy, V.R., Rajendram, R. (Eds.), 2017. *L-Arginine in Clinical Nutrition*. Springer International Publishing, Cham.
- Pathak, A.K., Bhutani, M., Guleria, R., Bal, S., Mohan, A., Mohanti, B.K., Sharma, A., Pathak, R., Bhardwaj, N.K., Prasad, K.N., Kochupillai, V., 2005. Chemotherapy alone vs. chemotherapy plus high dose multiple antioxidants in patients with advanced non small cell lung cancer. *J. Am. Coll. Nutr.* 24, 16–21.
- Patra, K.C., Hay, N., 2014. The pentose phosphate pathway and cancer. *Trends Biochem. Sci.* 39, 347–354. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2014.06.005>
- Perkisas, S., De Cock, A.-M., Verhoeven, V., Vandewoude, M., 2017. Intramuscular Adipose Tissue and the Functional Components of Sarcopenia in Hospitalized Geriatric Patients. *Geriatrics* 2, 11. <https://doi.org/10.3390/geriatrics2010011>
- Peto, R., Doll, R., Buckley, J.D., Sporn, M.B., 1981. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 290, 201–208. <https://doi.org/10.1038/290201a0>

- Pibot, P., Biourge, V., Elliott, D., 2006. Encyclopédie de la nutrition clinique canine. Royal Canin, S.I.
- Pili, R., Salumbides, B., Zhao, M., Altiok, S., Qian, D., Zwiebel, J., Carducci, M.A., Rudek, M.A., 2012. Phase I study of the histone deacetylase inhibitor entinostat in combination with 13-cis retinoic acid in patients with solid tumours. *Br. J. Cancer* 106, 77–84. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.527>
- Pinello, K.C., Nagamine, M., Silva, T.C., Matsuzaki, P., Caetano, H.V., Torres, L.N., Fukumasu, H., Avanzo, J.L., Matera, J.M., Dagli, M.L.Z., 2009. In vitro chemosensitivity of canine mast cell tumors grades II and III to all-trans-retinoic acid (ATRA). *Vet. Res. Commun.* 33, 581–588. <https://doi.org/10.1007/s11259-008-9202-3>
- Pinto, N., DuBois, S.G., Marachelian, A., Diede, S.J., Taraseviciute, A., Glade Bender, J.L., Tsao-Wei, D., Groshen, S.G., Reid, J.M., Haas-Kogan, D.A., Reynolds, C.P., Kang, M.H., Irwin, M.S., Macy, M.E., Villablanca, J.G., Matthay, K.K., Park, J.R., 2018. Phase I study of vorinostat in combination with isotretinoin in patients with refractory/recurrent neuroblastoma: A new approaches to Neuroblastoma Therapy (NANT) trial. *Pediatr. Blood Cancer* 65, e27023. <https://doi.org/10.1002/pbc.27023>
- Pisters, P.W.T., Pearlstone, D.B., Toroslan, M.H., 1993. Protein and Amino Acid Metabolism in Cancer Cachexia: Investigative Techniques and Therapeutic Interventions. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 30, 223–272. <https://doi.org/10.3109/10408369309084669>
- Plumb, D.C., 2018. Plumb's veterinary drug handbook.
- Poff, A.M., Ari, C., Arnold, P., Seyfried, T.N., D'Agostino, D.P., 2014. Ketone supplementation decreases tumor cell viability and prolongs survival of mice with metastatic cancer: Ketone Supplementation and Cancer Treatment. *Int. J. Cancer* 135, 1711–1720. <https://doi.org/10.1002/ijc.28809>
- Poff, A.M., Ari, C., Seyfried, T.N., D'Agostino, D.P., 2013. The Ketogenic Diet and Hyperbaric Oxygen Therapy Prolong Survival in Mice with Systemic Metastatic Cancer. *PLoS ONE* 8, e65522. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065522>
- Poirier, Y., Antonenkov, V.D., Glumoff, T., Hiltunen, J.K., 2006. Peroxisomal β -oxidation—A metabolic pathway with multiple functions. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Cell Res.* 1763, 1413–1426. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2006.08.034>
- Polzin, D.J., Leininger, J.R., Osborne, C.A., Jeraj, K., 1988. Development of renal lesions in dogs after 11/12 reduction of renal mass. Influences of dietary protein intake. *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol.* 58, 172–183.
- Pomposelli, J.J., Flores, E.A., Blackburn, G.L., Zeisel, S.H., Bistran, B.R., 1991. Diets enriched with N-3 fatty acids ameliorate lactic acidosis by improving endotoxin-induced tissue hypoperfusion in guinea pigs. *Ann. Surg.* 213, 166–176.
- Poppenga, R.H., Gwaltney-Brant, S. (Eds.), 2011. *Small animal toxicology essentials*. Wiley-Blackwell, Chichester, West Sussex.
- Puchalska, P., Crawford, P.A., 2017. Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metab.* 25, 262–284. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.12.022>
- Puff, C., Risha, E., Baumgärtner, W., 2013. Regression of Canine Cutaneous Histiocytoma is Associated with an Orchestrated Expression of Matrix Metalloproteinases. *J. Comp. Pathol.* 149, 208–215. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2013.01.014>

- Purcell, S.A., Elliott, S.A., Baracos, V.E., Chu, Q.S.C., Prado, C.M., 2016. Key determinants of energy expenditure in cancer and implications for clinical practice. *Eur. J. Clin. Nutr.* 70, 1230–1238. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.96>
- Raederstorff, D., Wyss, A., Calder, P.C., Weber, P., Eggersdorfer, M., 2015. Vitamin E function and requirements in relation to PUFA. *Br. J. Nutr.* 114, 1113–1122. <https://doi.org/10.1017/S000711451500272X>
- Raghavan, M., Knapp, D.W., Bonney, P.L., Dawson, M.H., Glickman, L.T., 2005. Evaluation of the effect of dietary vegetable consumption on reducing risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 227, 94–100.
- Raghu Nadhanan, R., Skinner, J., Chung, R., Su, Y.-W., Howe, P.R., Xian, C.J., 2013. Supplementation with Fish Oil and Genistein, Individually or in Combination, Protects Bone against the Adverse Effects of Methotrexate Chemotherapy in Rats. *PLoS ONE* 8, e71592. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071592>
- Rajendram, R., Preedy, V.R., Patel, V.B. (Eds.), 2015. *Glutamine in clinical nutrition, Nutrition and health.* Humana Press, New York.
- Ramesh, G., Das, U.N., 1998. Effect of cis-unsaturated fatty acids on Meth-A ascitic tumour cells in vitro and in vivo. *Cancer Lett.* 123, 207–214.
- Ramsey, I., British Small Animal Veterinary Association (Eds.), 2011. *Small animal formulary, 7th ed.* ed. BSAVA, Quedgeley.
- Read, J.A., Crockett, N., Volker, D.H., MacLennan, P., Choy, S.T.B., Beale, P., Clarke, S.J., 2005. Nutritional Assessment in Cancer: Comparing the Mini-Nutritional Assessment (MNA) With the Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PGSGA). *Nutr. Cancer* 53, 51–56. https://doi.org/10.1207/s15327914nc5301_6
- Remer, T., Manz, F., 1995. Potential Renal Acid Load of Foods and its Influence on Urine pH. *J. Am. Diet. Assoc.* 95, 791–797. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(95\)00219-7](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(95)00219-7)
- Rhodes, L., Zollers, B., Wofford, J.A., Heinen, E., 2018. Capromorelin: a ghrelin receptor agonist and novel therapy for stimulation of appetite in dogs. *Vet. Med. Sci.* 4, 3–16. <https://doi.org/10.1002/vms3.83>
- Ribeiro, S.M. de F., Braga, C.B.M., Peria, F.M., Martinez, E.Z., Rocha, J.J.R. da, Cunha, S.F.C., 2017. Effects of zinc supplementation on fatigue and quality of life in patients with colorectal cancer. *Einstein São Paulo* 15, 24–28. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082017ao3830>
- Robey, I.F., Baggett, B.K., Kirkpatrick, N.D., Roe, D.J., Dosesescu, J., Sloane, B.F., Hashim, A.I., Morse, D.L., Raghunand, N., Gatenby, R.A., Gillies, R.J., 2009. Bicarbonate Increases Tumor pH and Inhibits Spontaneous Metastases. *Cancer Res.* 69, 2260–2268. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-5575>
- Rocchini, A.P., Moorehead, C., Wentz, E., Deremer, S., 1987. Obesity-induced hypertension in the dog. *Hypertens. Dallas Tex* 1979 9, III64–68.
- Rock, C.L., Doyle, C., Demark-Wahnefried, W., Meyerhardt, J., Courneya, K.S., Schwartz, A.L., Bandera, E.V., Hamilton, K.K., Grant, B., McCullough, M., Byers, T., Gansler, T., 2012. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA. Cancer J. Clin.* 62, 242–274. <https://doi.org/10.3322/caac.21142>
- Romano, F.R., Heinze, C.R., Barber, L.G., Mason, J.B., Freeman, L.M., 2016. Association between Body Condition Score and Cancer Prognosis in Dogs with Lymphoma and Osteosarcoma. *J. Vet. Intern. Med.* 30, 1179–1186. <https://doi.org/10.1111/jvim.13965>

- Roodhart, J.M.L., Daenen, L.G.M., Stigter, E.C.A., Prins, H.-J., Gerrits, J., Houthuijzen, J.M., Gerritsen, M.G., Schipper, H.S., Backer, M.J.G., van Amersfoort, M., Vermaat, J.S.P., Moerer, P., Ishihara, K., Kalkhoven, E., Beijnen, J.H., Derksen, P.W.B., Medema, R.H., Martens, A.C., Brenkman, A.B., Voest, E.E., 2011. Mesenchymal Stem Cells Induce Resistance to Chemotherapy through the Release of Platinum-Induced Fatty Acids. *Cancer Cell* 20, 370–383. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.08.010>
- Rumbeiha, W.K., Fitzgerald, S.D., Kruger, J.M., Braselton, W.E., Nachreiner, R., Kaneene, J.B., Frese, K.K., 2000. Use of pamidronate disodium to reduce cholecalciferol-induced toxicosis in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 61, 9–13. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2000.61.9>
- Russell, K., Gillanders, L.K., Orr, D.W., Plank, L.D., 2018. Dietary copper restriction in Wilson’s disease. *Eur. J. Clin. Nutr.* 72, 326–331. <https://doi.org/10.1038/s41430-017-0002-0>
- Ryu, C.S., Kwak, H.C., Lee, K.S., Kang, K.W., Oh, S.J., Lee, K.H., Kim, H.M., Ma, J.Y., Kim, S.K., 2011. Sulfur amino acid metabolism in doxorubicin-resistant breast cancer cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 255, 94–102. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.06.004>
- Saker, K.E., Eddy, A.L., Thatcher, C.D., Kalnitsky, J., 1998. Manipulation of Dietary (n-6) and (n-3) Fatty Acids Alters Platelet Function in Cats. *J. Nutr.* 128, 2645S–2647S. <https://doi.org/10.1093/jn/128.12.2645S>
- Saleh, M.H., Rashedi, I., Keating, A., 2017. Immunomodulatory Properties of *Coriolus versicolor*: The Role of Polysaccharopeptide. *Front. Immunol.* 8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01087>
- Sato, S., Itamochi, H., 2016. Profile of farletuzumab and its potential in the treatment of solid tumors. *OncoTargets Ther.* 1181. <https://doi.org/10.2147/OTT.S98242>
- Savarese, D.M.F., Savy, G., Vahdat, L., Wischmeyer, P.E., Corey, B., 2003. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. *Cancer Treat. Rev.* 29, 501–513.
- Schleis, S.E., Rizzo, S.A., Phillips, J.C., LeBlanc, A.K., 2011. Asparaginase-associated pancreatitis in a dog. *Can. Vet. J. Rev. Veterinaire Can.* 52, 1009–1012.
- Schneedorferová, I., Tomčala, A., Valterová, I., 2015. Effect of heat treatment on the n-3/n-6 ratio and content of polyunsaturated fatty acids in fish tissues. *Food Chem.* 176, 205–211. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.12.058>
- Schugar, R.C., Crawford, P.A., 2012. Low-carbohydrate ketogenic diets, glucose homeostasis, and nonalcoholic fatty liver disease: *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 15, 374–380. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283547157>
- Schwartz, G.G., 2005. Phase I/II Study of 19-nor-1-25-Dihydroxyvitamin D2 (Paricalcitol) in Advanced, Androgen-Insensitive Prostate Cancer. *Clin. Cancer Res.* 11, 8680–8685. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1237>
- Schwickert, G., Walenta, S., Sundfør, K., Rofstad, E.K., Mueller-Klieser, W., 1995. Correlation of high lactate levels in human cervical cancer with incidence of metastasis. *Cancer Res.* 55, 4757–4759.
- Sclafani, L., Shimm, P., Edelman, J., Seifter, E., Levenson, S.M., Demetriou, A.A., 1986. Protective Effect of Vitamin E in Rats with Acute Liver Injury. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 10, 184–187. <https://doi.org/10.1177/0148607186010002184>
- Scott, J.M., Khakoo, A., Mackey, J.R., Haykowsky, M.J., Douglas, P.S., Jones, L.W., 2011. Modulation of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity by Aerobic Exercise in Breast Cancer: Current Evidence and Underlying Mechanisms. *Circulation* 124, 642–650. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.021774>

- Seligmann, H., 2001. Thiamine deficiency in patients with B-chronic lymphocytic leukaemia: a pilot study. *Postgrad. Med. J.* 77, 582–585. <https://doi.org/10.1136/pmj.77.911.582>
- Selting, K.A., Ogilvie, G.K., Gustafson, D.L., Long, M.E., Lana, S.E., Walton, J.A., Hansen, R.A., Turner, A.S., Laible, I., Fettman, M.J., 2006. Evaluation of the effects of dietary n-3 fatty acid supplementation on the pharmacokinetics of doxorubicin in dogs with lymphoma. *Am. J. Vet. Res.* 67, 145–151. <https://doi.org/10.2460/ajvr.67.1.145>
- Selting, K.A., Sharp, C.R., Ringold, R., Thamm, D.H., Backus, R., 2016. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in dogs - correlation with health and cancer risk: Vitamin D in dogs. *Vet. Comp. Oncol.* 14, 295–305. <https://doi.org/10.1111/vco.12101>
- Serini, S., Ottes Vasconcelos, R., Nascimento Gomes, R., Calviello, G., 2017. Protective Effects of ω -3 PUFA in Anthracycline-Induced Cardiotoxicity : A Critical Review. *Int. J. Mol. Sci.* 18, 2689. <https://doi.org/10.3390/ijms18122689>
- Seyfried, T.N., 2012. *Cancer as a metabolic disease: on the origin, management, and prevention of cancer.* Wiley, Hoboken, N.J.
- Seyfried, T.N., Sanderson, T.M., El-Abbadi, M.M., McGowan, R., Mukherjee, P., 2003. Role of glucose and ketone bodies in the metabolic control of experimental brain cancer. *Br. J. Cancer* 89, 1375–1382. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601269>
- Shane, B., 2008. Folate and Vitamin B12 Metabolism: Overview and Interaction with Riboflavin, Vitamin B6 , and Polymorphisms. *Food Nutr. Bull.* 29, S5–S16. <https://doi.org/10.1177/15648265080292S103>
- Siddikuzzaman, Guruvayoorappan, C., Berlin Grace, V.M., 2011. All Trans Retinoic Acid and Cancer. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 33, 241–249. <https://doi.org/10.3109/08923973.2010.521507>
- Simopoulos, A.P., 2010. The omega-6/omega-3 fatty acid ratio: health implications. *Ol. Corps Gras Lipides* 17, 267–275. <https://doi.org/10.1051/ocl.2010.0325>
- Skrovanek, S., 2014. Zinc and gastrointestinal disease. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 5, 496. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v5.i4.496>
- Solheim TS, Laird BJA, Balstad TR, et al, ., Solheim TS, 2018. Cancer cachexia: rationale for the MENAC (Multimodal—Exercise, Nutrition and Anti-inflammatory medication for Cachexia) trial. *rtive & Palliative Care.* <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2017-001440>
- Song, M., Zhang, X., Meyerhardt, J.A., Giovannucci, E.L., Ogino, S., Fuchs, C.S., Chan, A.T., 2017. Marine ω -3 polyunsaturated fatty acid intake and survival after colorectal cancer diagnosis. *Gut* 66, 1790–1796. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311990>
- Souberbielle, J.-C., Massart, C., Brailly-Tabard, S., Cavalier, E., Chanson, P., 2016. Prevalence and determinants of vitamin D deficiency in healthy French adults: the VARIETE study. *Endocrine* 53, 543–550. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0960-3>
- Sremanakova, J., Sowerbutts, A.M., Burden, S., 2018. A systematic review of the use of ketogenic diets in adult patients with cancer. *J. Hum. Nutr. Diet.* <https://doi.org/10.1111/jhn.12587>
- Stern, R., Shuster, S., Neudecker, B.A., Formby, B., 2002. Lactate Stimulates Fibroblast Expression of Hyaluronan and CD44: The Warburg Effect Revisited. *Exp. Cell Res.* 276, 24–31. <https://doi.org/10.1006/excr.2002.5508>
- Strobel, C., Jahreis, G., Kuhnt, K., 2012. Survey of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in fish and fish products. *Lipids Health Dis.* 11, 144. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-144>

- Sugimoto, K., Suzuki, H.I., Fujimura, T., Ono, A., Kaga, N., Isobe, Y., Sasaki, M., Taka, H., Miyazono, K., Komatsu, N., 2015. A clinically attainable dose of L-asparaginase targets glutamine addiction in lymphoid cell lines. *Cancer Sci.* 106, 1534–1543. <https://doi.org/10.1111/cas.12807>
- Suzuki, A., Mizumoto, A., Rerknimitr, R., Sarr, M.G., DiMango, E.P., 1999. Effect of bacterial or porcine lipase with low- or high-fat diets on nutrient absorption in pancreatic-insufficient dogs. *Gastroenterology* 116, 431–437.
- Tannock, I. (Ed.), 2013. *The basic science of oncology*, 5. ed. ed, McGrawHill education. McGraw-Hill Medical, New York.
- Teng, L., Shao, L., Zhao, Y., Yu, X., Zhang, D., Zhang, H., 2010. The Beneficial Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Doxorubicin-induced Chronic Heart Failure in Rats. *J. Int. Med. Res.* 38, 940–948. <https://doi.org/10.1177/147323001003800320>
- Thomas, M., Sadjadian, P., Kollmeier, J., Lowe, J., Mattson, P., Trout, J.R., Gargano, M., Patchen, M.L., Walsh, R., Beliveau, M., Marier, J.F., Bose, N., Gorden, K., Schneller, F., 2017. A randomized, open-label, multicenter, phase II study evaluating the efficacy and safety of BTH1677 (1,3–1,6 beta glucan; Imprime PGG) in combination with cetuximab and chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Invest. New Drugs* 35, 345–358. <https://doi.org/10.1007/s10637-017-0450-3>
- Tisdale, M.J., 1993. Mechanism of lipid mobilization associated with cancer cachexia: interaction between the polyunsaturated fatty acid, eicosapentaenoic acid, and inhibitory guanine nucleotide-regulatory protein. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 48, 105–109.
- Titmarsh, H., Kilpatrick, S., Sinclair, J., Boag, A., Bode, E.F., Lalor, S.M., Gaylor, D., Berry, J., Bommer, N.X., Gunn-Moore, D., Reed, N., Handel, I., Mellanby, R.J., 2015. Vitamin D Status Predicts 30 Day Mortality in Hospitalised Cats. *PLOS ONE* 10, e0125997. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125997>
- Tomoyoshi & al, 2015. Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World J Gastrointest Oncol.*
- Torti, S.V., Torti, F.M., 2013. Iron and cancer: more ore to be mined. *Nat. Rev. Cancer* 13, 342–355. <https://doi.org/10.1038/nrc3495>
- Touret, M., Boysen, S.R., Nadeau, M.E., 2010. Prospective evaluation of clinically relevant type B hyperlactatemia in dogs with cancer. *J. Vet. Intern. Med.* 24, 1458–1461.
- Tsai, H.-J., Jiang, S.S., Hung, W.-C., Borthakur, G., Lin, S.-F., Pemmaraju, N., Jabbour, E., Bomalaski, J.S., Chen, Y.-P., Hsiao, H.-H., Wang, M.-C., Kuo, C.-Y., Chang, H., Yeh, S.-P., Cortes, J., Chen, L.-T., Chen, T.-Y., 2017. A Phase II Study of Arginine Deiminase (ADI-PEG20) in Relapsed/Refractory or Poor-Risk Acute Myeloid Leukemia Patients. *Sci. Rep.* 7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10542-4>
- Tsun, Z.-Y., Possemato, R., 2015. Amino acid management in cancer. *Semin. Cell Dev. Biol.* 43, 22–32. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.08.002>
- UMVF - Université Médicale Virtuelle Francophone, 2013. Enseignement d’anatomie pathologique, cycle 2.
- Uygun, R., Aktas, C., Tulubas, F., Alpsoy, S., Topcu, B., Ozen, O., 2014. Cardioprotective effects of fish omega-3 fatty acids on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 33, 435–445. <https://doi.org/10.1177/0960327113493304>
- Vail, D.M., Ogilvie, G.K., Wheeler, S.L., Fettman, M.J., Johnston, S.D., Hegstad, R.L., 1990. Alterations in carbohydrate metabolism in canine lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.* 4, 8–11.
- Valli, V.E., Baumal, R., Thorner, P., Jacobs, R., Marrano, P., Davies, C., Qizilbash, B., Clarke, H., 1991. Dietary modification reduces splitting of glomerular basement membranes and delays death

- due to renal failure in canine X-linked hereditary nephritis. *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol.* 65, 67–73.
- Valtolina, C., Favier, R.P., 2017. Feline Hepatic Lipidosis. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 47, 683–702. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.11.014>
- Venneti, S., Dunphy, M.P., Zhang, H., Pitter, K.L., Zanzonico, P., Campos, C., Carlin, S.D., La Rocca, G., Lyashchenko, S., Ploessl, K., Rohle, D., Omuro, A.M., Cross, J.R., Brennan, C.W., Weber, W.A., Holland, E.C., Mellinghoff, I.K., Kung, H.F., Lewis, J.S., Thompson, C.B., 2015. Glutamine-based PET imaging facilitates enhanced metabolic evaluation of gliomas in vivo. *Sci. Transl. Med.* 7, 274ra17–274ra17. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa1009>
- Vergote, I., Leamon, C.P., 2015. Vintafolide: a novel targeted therapy for the treatment of folate receptor expressing tumors. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 7, 206–218. <https://doi.org/10.1177/1758834015584763>
- Vissers, Y.L., Dejong, C.H., Luiking, Y.C., Fearon, K.C., von Meyenfeldt, M.F., Deutz, N.E., 2005. Plasma arginine concentrations are reduced in cancer patients: evidence for arginine deficiency? *Am. J. Clin. Nutr.* 81, 1142–1146. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.5.1142>
- Vollbracht, C., Schneider, B., Leendert, V., Weiss, G., Auerbach, L., Beuth, J., 2011. Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany. *Vivo Athens Greece* 25, 983–990.
- Wakshlag, J.J., Kallfelz, F.A., Wakshlag, R.R., Davenport, G.M., 2006. The Effects of Branched-Chain Amino Acids on Canine Neoplastic Cell Proliferation and Death. *J. Nutr.* 136, 2007S–2010S. <https://doi.org/10.1093/jn/136.7.2007S>
- Wakshlag, J.J., Rassnick, K.M., Malone, E.K., Struble, A.M., Vachhani, P., Trump, D.L., Tian, L., 2011. Cross-sectional study to investigate the association between vitamin D status and cutaneous mast cell tumours in Labrador retrievers. *Br. J. Nutr.* 106, S60–S63. <https://doi.org/10.1017/S000711451100211X>
- Walsh, M., Fais, S., Spugnini, E.P., Harguindey, S., Abu Izneid, T., Scacco, L., Williams, P., Allegrucci, C., Rauch, C., Omran, Z., 2015. Proton pump inhibitors for the treatment of cancer in companion animals. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 34. <https://doi.org/10.1186/s13046-015-0204-z>
- Warburg, O., 1927. THE METABOLISM OF TUMORS IN THE BODY. *J. Gen. Physiol.* 8, 519–530. <https://doi.org/10.1085/jgp.8.6.519>
- Washabau, R.J., Day, M.J., 2013. *Canine & feline gastroenterology*. Elsevier Saunders, St. Louis, Mo.
- Weese, Rousseau, Arroyo, 2005. Bacteriological evaluation of commercial canine and feline raw diets. *Can Vet J.*
- Weidner, N., Verbrugghe, A., 2017. Current knowledge of vitamin D in dogs. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 57, 3850–3859. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1171202>
- Weijl, N., Elsendoorn, T., Lentjes, E.G.W., Hopman, G., Wipkink-Bakker, A., Zwinderman, A., Cleton, F., Osanto, S., 2004. Supplementation with antioxidant micronutrients and chemotherapy-induced toxicity in cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur. J. Cancer* 40, 1713–1723. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.02.029>
- White, J.V., Finco, D.R., Crowell, W.A., Brown, S.A., Hirakawa, D.A., 1991. Effect of dietary protein on functional, morphologic, and histologic changes of the kidney during compensatory renal growth in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 52, 1357–1365.

- White, S.D., Rosychuk, R.A., Scott, K.V., Trettien, A.L., Jonas, L., Denerolle, P., 1993. Use of isotretinoin and etretinate for the treatment of benign cutaneous neoplasia and cutaneous lymphoma in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 202, 387–391.
- Willard M., 2011. Chronic hepatitis in dogs : diagnosis and treatment. *WSAVA World Congr. Proc.*
- Winter, J.L., Barber, L.G., Freeman, L., Griessmayr, P.C., Milbury, P.E., Blumberg, J.B., 2009. Antioxidant Status and Biomarkers of Oxidative Stress in Dogs with Lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.* 23, 311–316. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0273.x>
- Withers, S.S., Kass, P.H., Rodriguez, C.O., Skorupski, K.A., O'Brien, D., Guerrero, T.A., Sein, K.D., Rebhun, R.B., 2014. Fasting Reduces the Incidence of Delayed-Type Vomiting Associated with Doxorubicin Treatment in Dogs with Lymphoma. *Transl. Oncol.* 7, 377–383. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2014.04.014>
- Withrow, S.J., Vail, D.M., Page, R.L. (Eds.), 2013. *Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology*, 5. ed. ed. Elsevier, St. Louis, Mo.
- Wonders, K.Y., Hydock, D.S., Schneider, C.M., Hayward, R., 2008. Acute Exercise Protects Against Doxorubicin Cardiotoxicity. *Integr. Cancer Ther.* 7, 147–154. <https://doi.org/10.1177/1534735408322848>
- Wu, Y., Dong, Y., Atefi, M., Liu, Y., Elshimali, Y., Vadgama, J.V., 2016. Lactate, a Neglected Factor for Diabetes and Cancer Interaction. *Mediators Inflamm.* 2016, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2016/6456018>
- Xue, H., Le Roy, S., Sawyer, M.B., Field, C.J., Dieleman, L.A., Baracos, V.E., 2009. Single and combined supplementation of glutamine and n-3 polyunsaturated fatty acids on host tolerance and tumour response to 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carbonyloxy-camptothecin (CPT-11)/5-fluorouracil chemotherapy in rats bearing Ward colon tumour. *Br. J. Nutr.* 102, 434. <https://doi.org/10.1017/S0007114508199482>
- Xue, H., Sawyer, M.B., Field, C.J., Dieleman, L.A., Baracos, V.E., 2007. Nutritional Modulation of Antitumor Efficacy and Diarrhea Toxicity Related to Irinotecan Chemotherapy in Rats Bearing the Ward Colon Tumor. *Clin. Cancer Res.* 13, 7146–7154. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0823>
- Xue, H., Sawyer, M.B., Wischmeyer, P.E., Baracos, V.E., 2011. Nutrition Modulation of Gastrointestinal Toxicity Related to Cancer Chemotherapy : From Preclinical Findings to Clinical Strategy. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 35, 74–90. <https://doi.org/10.1177/0148607110377338>
- Yaguiyan-Colliard, L., Dumas, C., Nguyen, P., Grandjean, D., Cardot, P., Priymenko, N., Roux, F., 2015. Evaluation of total body water in canine breeds by single-frequency bioelectrical impedance analysis method: specific equations are needed for accuracy. *BMC Res. Notes* 8. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1298-2>
- Yang, C.-M., Liu, Y.-Z., Liao, J.-W., Hu, M.-L., 2010. The in vitro and in vivo anti-metastatic efficacy of oxythiamine and the possible mechanisms of action. *Clin. Exp. Metastasis* 27, 341–349. <https://doi.org/10.1007/s10585-010-9331-2>
- Yang, H.-J., Xu, W.-J., Guan, Y.-H., Zhang, H.-W., Ding, W.-Q., Rong, L., Qiu, Z.-B., Zhong, L., 2016. Expression of Glut-1 and HK-II in Pancreatic Cancer and Their Impact on Prognosis and FDG Accumulation. *Transl. Oncol.* 9, 583–591. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2016.08.004>
- Yeum, K.J., Booth, S.L., Sadowski, J.A., Liu, C., Tang, G., Krinsky, N.I., Russell, R.M., 1996. Human plasma carotenoid response to the ingestion of controlled diets high in fruits and vegetables. *Am. J. Clin. Nutr.* 64, 594–602. <https://doi.org/10.1093/ajcn/64.4.594>

- Ye, X., Zhou, Q., Matsumoto, Y., Moriyama, M., Kageyama, S., Komatsu, M., Satoh, S., Tsuchida, M., Saijo, Y., 2016. Inhibition of Glutaminolysis Inhibits Cell Growth via Down-regulating Mtorc1 Signaling in Lung Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Res.* 36, 6021–6030. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.11191>
- Yip, C., Dinkel, C., Mahajan, A., Siddique, M., Cook, G.J.R., Goh, V., 2015. Imaging body composition in cancer patients: visceral obesity, sarcopenia and sarcopenic obesity may impact on clinical outcome. *Insights Imaging* 6, 489–497. <https://doi.org/10.1007/s13244-015-0414-0>
- Yi, T., Li, S.-M., Fan, J.-Y., Fan, L.-L., Zhang, Z.-F., Luo, P., Zhang, X.-J., Wang, J.-G., Zhu, L., Zhao, Z.-Z., Chen, H.-B., 2014. Comparative analysis of EPA and DHA in fish oil nutritional capsules by GC-MS. *Lipids Health Dis.* 13, 190. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-190>
- Yoshida, S., Matsui, M., Shirouzu, Y., Fujita, H., Yamana, H., Shirouzu, K., 1998. Effects of glutamine supplements and radiochemotherapy on systemic immune and gut barrier function in patients with advanced esophageal cancer. *Ann. Surg.* 227, 485–491.
- Yu, S., Visvanathan, T., Field, J., Ward, L.C., Chapman, I., Adams, R., Wittert, G., Visvanathan, R., 2013. Lean body mass: the development and validation of prediction equations in healthy adults. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 14. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-14-53>
- Zalba, S., ten Hagen, T.L.M., 2017. Cell membrane modulation as adjuvant in cancer therapy. *Cancer Treat. Rev.* 52, 48–57. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.10.008>
- Zam, W., 2017. Arginine enzymatic deprivation and diet restriction for cancer treatment. *Braz. J. Pharm. Sci.* 53. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902017000300200>
- Zhou, W., Mukherjee, P., Kiebish, M.A., Markis, W.T., Mantis, J.G., Seyfried, T.N., 2007. The calorically restricted ketogenic diet, an effective alternative therapy for malignant brain cancer. *Nutr. Metab.* 4, 5. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-4-5>
- Zhu, A., Lee, D., Shim, H., 2011. Metabolic Positron Emission Tomography Imaging in Cancer Detection and Therapy Response. *Semin. Oncol.* 38, 55–69. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.11.012>
- Ziegler, T.R., 2002. Glutamine supplementation in bone marrow transplantation. *Br. J. Nutr.* 87 Suppl 1, S9–15.
- Zi, F., Zi, H., Li, Y., He, J., Shi, Q., Cai, Z., 2017. Metformin and cancer: An existing drug for cancer prevention and therapy (Review). *Oncol. Lett.* <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7412>
- Zylicz, Z., Schwantje, O., Wagener, D.J., Folgering, H.T., 1990. Metabolic response to enteral food in different phases of cancer cachexia in rats. *Oncology* 47, 87–91.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Coefficients nutritionnels pour le calcul du BE chez le chien (Blanchard G. and Paragon B.M., 2002)

Les coefficients k2, k3 et k4 peuvent être appliqués au chat.

Racial (k1)

0,8 : Races nordiques
0,9 : Beagle, Cocker
1,0 : Autres
1,1 : Lévrier, Dogue allemand

Comportement (k2)

0,7 : Léthargique
0,8 : Très calme
0,9 : Calme
1,0 : Normal
1,1 : Actif
1,2 : Hyperactif

Physiologique (k3)

3,0 : Présevrage
2,0 : Post sevrage, <40% poids adulte
1,75 : Post sevrage, 40-49% poids adulte
1,5 : Post sevrage, 50-69% poids adulte
1,35 : Post sevrage, 70-79% poids adulte
1,2 : Post sevrage, 80-99% poids adulte
1,0 : Adulte
1,1-1,5 : Gestation de 5 à 9 semaines
2,0-4,0 : Lactation
0,8-0,9 : Agé
0,8 : Castré

Clinique (k4)

0,6 : Obésité
0,5-0,9 : Hypométabolisme
1,0-1,2 : Chirurgie
1,0-1,2 : Traumatisme léger
1,1-2,0 : Traumatisme grave
1,2-1,5 : Septicémie
1,2-1,5 : Brûlures moyennes
1,2-2,0 : Brûlures graves

ANNEXE 2 : Le PG-SGA[®], un moyen développé chez l'Homme pour évaluer le statut nutritionnel du patient

Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)

History: Boxes 1 - 4 are designed to be completed by the patient. [Boxes 1-4 are referred to as the PG-SGA Short Form (SF)]

1. Weight (See Worksheet 1)

In summary of my current and recent weight:

I currently weigh about _____ kg
I am about _____ cm tall

One month ago I weighed about _____ kg
Six months ago I weighed about _____ kg

During the past two weeks my weight has:

decreased (1) not changed (0) increased (0)

Box 1

Patient Identification Information

2. Food intake: As compared to my normal intake, I would rate my food intake during the past month as

unchanged (0)
 more than usual (0)
 less than usual (1)

I am now taking

normal food but less than normal amount (1)
 little solid food (2)
 only liquids (3)
 only nutritional supplements (3)
 very little of anything (4)
 only tube feedings or only nutrition by vein (0) **Box 2**

3. Symptoms: I have had the following problems that have kept me from eating enough during the past two weeks (check all that apply)

no problems eating (0)

no appetite, just did not feel like eating (3) vomiting (3)
 nausea (1) diarrhea (3)
 constipation (1) dry mouth (1)
 mouth sores (2) smells bother me (1)
 things taste funny or have no taste (1) feel full quickly (1)
 problems swallowing (2) fatigue (1)
 pain; where? (3) _____
 other (1)** _____
 Examples: depression, money, or dental problems **Box 3

4. Activities and Function:

Over the past month, I would generally rate my activity as:

normal with no limitations (0)
 not my normal self, but able to be up and about with fairly normal activities (1)
 not feeling up to most things, but in bed or chair less than half the day (2)
 able to do little activity and spend most of the day in bed or chair (3)
 pretty much bed ridden, rarely out of bed (3) **Box 4**

The remainder of this form is to be completed by your doctor, nurse, dietitian, or therapist. Thank you.

©FD Ottery 2005, 2006, 2015 v3.22.15
email: faithottervmdphd@aol.com or info@pt-global.org

Additive Score of Boxes 1-4 A

Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)

Worksheet 1 – Scoring Weight Loss

To determine score, use 1-month weight data if available. Use 6-month data only if there is no 1-month weight data. Use points below to score weight change and add one extra point if patient has lost weight during the past 2 weeks. Enter total point score in Box 1 of PG-SGA.

Weight loss in 1 month	Points	Weight loss in 6 months
10% or greater	4	20% or greater
5-9.9%	3	10-19.9%
3-4.9%	2	6-9.9%
2-2.9%	1	2-5.9%
0-1.9%	0	0-1.9%

Numerical score from Worksheet 1

Additive Score of Boxes 1-4 (See Side 1) A

5. Worksheet 2 – Disease and its relation to nutritional requirements:

Score is derived by adding 1 point for each of the following conditions:

Cancer Presence of decubitus, open wound or fistula
 AIDS Presence of trauma
 Pulmonary or cardiac cachexia Age greater than 65
 Chronic renal insufficiency
Other relevant diagnoses (specify) _____
Primary disease staging (circle if known or appropriate) I II III IV Other

Numerical score from Worksheet 2 B

6. Worksheet 3 – Metabolic Demand

Score for metabolic stress is determined by a number of variables known to increase protein & caloric needs. Note: Score fever intensity or duration, whichever is greater. The score is additive so that a patient who has a fever of 38.8 °C (3 points) for < 72 hrs (1 point) and who is on 10 mg of prednisone chronically (2 points) would have an additive score for this section of 5 points.

Stress	none (0)	low (1)	moderate (2)	high (3)
Fever	no fever	> 37.2 and < 38.3	≥ 38.3 and < 38.8	≥ 38.8 °C
Fever duration	no fever	< 72 hours	72 hours	> 72 hours
Corticosteroids	no corticosteroids	low dose (< 10 mg prednisone equivalents/day)	moderate dose (≥ 10 and < 30 mg prednisone equivalents/day)	high dose (≥ 30 mg prednisone equivalents/day)

Numerical score from Worksheet 3 C

7. Worksheet 4 – Physical Exam

Exam includes a subjective evaluation of 3 aspects of body composition: fat, muscle, & fluid. Since this is subjective, each aspect of the exam is rated for degree. Muscle deficit/loss impacts point score more than fat deficit/loss. Definition of categories: 0 = no abnormality, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe. Rating in these categories is not additive but are used to clinically assess the degree of deficit (or presence of excess fluid).

Muscle Status	0	1+	2+	3+
temples (temporalis muscle)				
clavicles (pectoralis & deltoids)				
shoulders (deltoids)				
interoscapular muscles				
scapula (latissimus dorsi, trapezius, deltoids)				
thigh (quadriceps)				
calf (gastrocnemius)				
Global muscle status rating				

Fat Stores	0	1+	2+	3+
orbital fat pads				
triceps skin fold				
fat overlying lower ribs				
Global fat deficit rating				

Fluid Status	0	1+	2+	3+
ankle edema				
sacral edema				
ascites				
Global fluid status rating				

Numerical Score for Worksheet 4 D

Total PG-SGA Score (Total numerical score of A+B+C+D)

Total PG-SGA Category Rating (Stage A, Stage B or Stage C)

Clinician Signature _____ RD RN PA MD DO Other _____ Date _____

Worksheet 5 – PG-SGA Global Assessment Categories

Category	Stage A	Stage B	Stage C
Weight	Well nourished	Moderate suspected malnutrition	Severely malnourished
Weight	No weight loss	> 5% loss in 1 month (10% in 6 months)	> 10% loss in 2 months (15% in 6 months)
Nutrient intake	OR: No deficit OR Significant nutrient improvement	OR: Progressive weight loss OR Definite decrease in intake	OR: Progressive weight loss OR Severe deficit in intake
Nutrition Impact Score	Symptoms (N1) OR Significant nutrient improvement allowing adequate intake	Presence of N1 (Box 3 of PG-SGA)	Presence of N1 (Box 3 of PG-SGA)
Functional	No deficit OR Significant nutrient improvement	Moderate functional deficit OR Recent deterioration	Severe functional deficit OR Recent significant deterioration
Physical Exam	No deficit OR chronic deficit but with recent clinical improvement	Evidence of mild to moderate loss of muscle mass OR no muscle mass on palpation OR loss of 50% fat	Obvious signs of malnutrition (e.g., severe loss muscle, fat, possible edema)

Nutritional Triage Recommendations: Additive score is used to define specific nutritional interventions, including patient & family education, symptom management including pharmacologic intervention, and appropriate nutrient intervention (food, nutritional supplements, enteral, or parenteral support).

First line nutrition intervention includes optimal symptom management.

Triage based on PG-SGA point score

0-1 No intervention required at this time. Reassessment on routine and regular basis during treatment.

2-3 Patient & family education by dietitian, nurse, or other clinician with pharmacologic intervention as indicated by symptom survey (Box 3) and lab values as appropriate.

4-6 Requires intervention by dietitian, in conjunction with nurse or physician as indicated by symptoms (Box 3).

≥ 9 Indicates a critical need for improved symptom management and/or nutrient intervention options.

©FD Ottery 2005, 2006, 2015 v3.22.15
email: faithottervmdphd@aol.com or info@pt-global.org

ANNEXE 3 : Guide pratique à usage du vétérinaire

NUTRITION DU CHIEN ET DU CHAT ATTEINTS DE CANCER

Thèse d'exercice vétérinaire par A. Champetier
Sous l'encadrement de S. Lefebvre, PhD, maître de
conférence en alimentation et nutrition animale à
Vetagro-sup

Le but de ce guide est de permettre à tout praticien vétérinaire de mettre en place un accompagnement nutritionnel du cancer en parallèle d'un traitement adapté.

Au cours des dernières dizaines d'années, les progrès en oncologie ont permis une meilleure compréhension du métabolisme tumoral et des perturbations métaboliques de l'organisme qui en découlent. De plus en plus d'éléments mettent en avant l'intérêt d'une thérapie métabolique contre le cancer. Une alimentation adaptée permettrait de retarder l'apparition de la cachexie, de limiter le développement tumoral, de prolonger la phase de rémission et d'améliorer le confort de vie de l'animal.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt

MÉTABOLISME TUMORAL & CACHEXIE

En cas de cancer, le métabolisme de l'organisme est profondément modifié par les cytokines libérées par la tumeur.

Au fil des mutations, la cellule tumorale acquiert différentes capacités qui lui permettent de mieux tirer profit de son environnement. Son métabolisme est fortement accéléré, afin de subvenir aux besoins liés à sa multiplication. Le phénomène de Warburg, qui correspond à l'accélération de la glycolyse et à son fonctionnement essentiellement anaérobie, est l'élément central de cette accélération du métabolisme. Il fournit énergie et précurseurs de nucléotide en abondance. L'accélération conjointe du métabolisme des acides aminés et des lipides assure les synthèses protéiques et lipidiques. Seuls les radicaux libres générés en abondance apportent une limite de cette accélération du métabolisme.

En parallèle, on assiste à des profondes modifications du métabolisme de l'organisme portant la tumeur. Sous l'effet de la tumeur, une résistance à l'insuline, une modification du profil plasmatique d'acides aminés et du profil plasmatique lipidique se mettent en place. La tumeur force l'organisme à puiser dans ses réserves et à libérer glucose, acides aminés, cholestérol et triglycérides. L'hypoglycémie, comme l'hyperglycémie peuvent être observées. La forte consommation de certains acides aminés, vitamines et antioxydants par la tumeur conduit à leur raréfaction plasmatique. La synthèse protéique hépatique est orientée vers la production de protéines de la phase aigüe, et une hypoalbuminémie se met en place.

Toutes ces modifications biochimiques entraînent la cachexie clinique, lorsque in fine, les stocks de protéines et de lipides de l'animal sont déprimés : perte de masse grasse, perte de masse maigre, faiblesse, ...

EVALUER L'ÉTAT NUTRITIONNEL DU PATIENT

Dans le domaine de la cancérologie, l'objectif de la nutrition est double : limiter les perturbations métaboliques et l'apparition de la cachexie, mais aussi pourquoi pas ralentir le développement tumoral.

QUAND METTRE EN PLACE UNE ALIMENTATION DEDIEE ?

Lors de cancer nouvellement diagnostiqué, une fois le plan de traitement établi, tout chien ou chat devrait bénéficier d'une évaluation nutritionnelle. Il est important de s'assurer que le patient bénéficie dès le départ d'une bonne alimentation. Le passage à une alimentation dédiée est préconisé a minima dès l'apparition de signes biologiques de cachexie : élévation de la CRP, anémie, hypoalbuminémie, hyperurémie, hyperlactatémie...

L'évaluation nutritionnelle doit prendre en compte :

- ⇒ le poids et la NEC
- ⇒ la masse musculaire
- ⇒ l'évolution des symptômes
- ⇒ l'ingestat
- ⇒ l'activité physique
- ⇒ la forme globale du patient

« Un suivi nutritionnel hebdomadaire à bi-mensuel est recommandé »

Un suivi nutritionnel hebdomadaire à bi-mensuel est recommandé, afin de détecter toute perte de poids soudaine, d'évaluer la progression de la cachexie et de réévaluer la ration mise en place. Une pesée autonome à la clinique pourra être proposée.

La tenue d'un journal de bord résumant l'évolution de l'ingestat, de l'état de forme et de l'intensité des symptômes permettra également un meilleur suivi, tout en impliquant le propriétaire dans le suivi de son animal.

ALIMENTATION EN PHASE D'ÉTAT

LES RECOMMANDATIONS EN CAS DE CANCER CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

A l'heure actuelle il n'existe encore que peu de recommandations concernant l'alimentation en cas de cancer. Chez l'homme atteint de cancer non dénutri, les spécialistes conseillent tout au plus une alimentation équilibrée. Lors de dénutrition, une attention particulière est portée aux apports protéino-énergétiques, et une complémentation en arginine et acides gras oméga-3 est souvent conseillée.

Chez le chien et le chat, des recommandations existent (TABLEAU 1). Elles sont principalement fondées sur des avis d'experts, et sont amenées à évoluer avec le recueil de nouvelles données. Ces recommandations sont formulées pour la fabrication d'aliments dédiés plus que pour répondre aux besoins d'un animal en particulier. Les taux de glucides sont limités au maximum, tandis que protéines et lipides constituent l'essentiel de la ration.

TABLEAU 1

LES RECOMMANDATIONS ACTUELLES EN CAS DE CANCER (d'après Hand et al., 2010)

NUTRIMENT	RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA COMPOSITION DE L'ALIMENT
NFE (glucides digestibles)	<25%MS ou <20%EM
Lipides	20-40%MS ou 50-65%EM
Oméga-3	<5%
Oméga-6/Oméga-3	~ 1
Protéines	30-45% MS ou 25-40% EM chien
	40-50%MS ou 35-45% EM chat
Arginine	>2%MS

ALIMENTATION EN PHASE D'ÉTAT

TABLEAU 2

CALCULER LES BESOINS ÉNERGÉTIQUES (NRC 2006)

BEE chien	$130 \times PV^{0,75}$
BEE chat	$100 \times PV^{0,67}$
BER hospitalisation	$70 \times PV^{0,75}$
$BE = k_1 \times k_2 \times k_3 \times k_4 \times k_5 \times BEE$	
<i>avec $k_4 = 1,2$</i>	

EVALUER CORRECTEMENT LES BESOINS ÉNERGÉTIQUES

Le premier point important est de calculer correctement les besoins énergétiques journaliers (BE) de l'animal, ainsi que ses besoins énergétiques à l'entretien (BEE) qui permettent de définir notamment la quantité de protéines nécessaire à son organisme (TABLEAU 2). En effet, la stérilisation ou le degré d'activité, pris en compte dans le BE, influent peu sur les besoins protéiques de l'animal.

En cas de cancer, différents coefficients pathologiques ont été proposés afin de prendre en compte l'éventuel statut hypermétabolique du patient. Chaque animal présentera une réponse différente, et **seul le suivi régulier de l'animal permettra de déterminer la teneur énergétique idéale de la ration.**



« Seul le suivi régulier de l'animal permettra de déterminer la teneur énergétique idéale de la ration »

ALIMENTATION EN PHASE D'ÉTAT

PRENDRE EN CHARGE LA DYSOREXIE

La dysorexie est fréquente parmi les chiens et chats atteints de cancer. La douleur et la nausée, également fréquentes, doivent être écartées ou prises en charge. L'un des moyens les plus simples de lutter contre la dysorexie est de proposer des rations particulièrement appétantes. La nourriture doit être fractionnée en plusieurs repas, 3 à 4 fois par jour chez le chien, présentée dans une gamelle adaptée, dans un lieu calme et sans compétition possible.



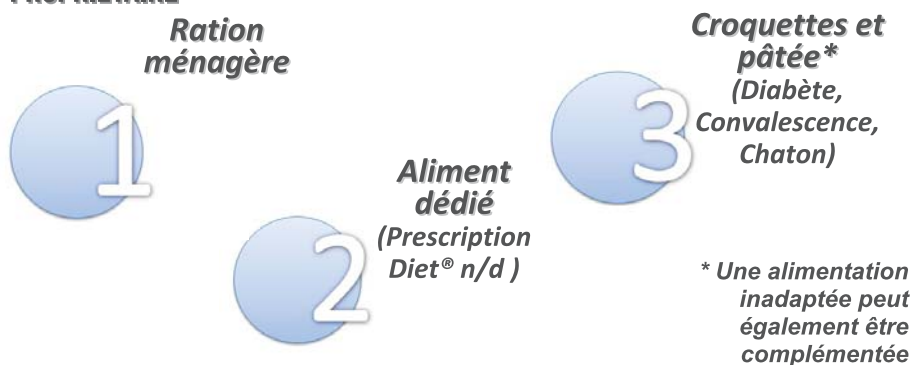
Le repas peut être servi chaud, à une température avoisinant les 37°C. Le chat, néophile, appréciera des repas variés.

Les taux élevés en protéines et en lipides conseillés en cas de cancer sont généralement associés à une meilleure appétence. Il est cependant important de préserver les graisses de l'oxydation afin d'éviter leur rancissement et l'altération de leurs propriétés organoleptiques.

L'ingestion ne doit jamais être forcée, et si cela semble nécessaire, l'utilisation d'orexigènes comme la mirtazapine peut être indiquée. Une nutrition entérale assistée doit être anticipée. Lors de nutrition entérale assistée, on évitera au maximum les aliments trop riches en glucides.

ALIMENTATION EN PHASE D'ÉTAT

TROIS FAÇONS DE RÉPONDRE AU MODE DE VIE ET AUX ATTENTES DU PROPRIÉTAIRE



QUELLE ALIMENTATION POUR L'ANIMAL ATTEINT DE CANCER ?

Trois propositions peuvent être faites au propriétaire : ration ménagère, aliment dédié, ou un régime à base de croquettes et pâtée.

Les rations ménagères constituent une solution très malléable et très appétante. Elles peuvent en revanche être contraignantes pour certains propriétaires et leur coût peut parfois être conséquent.

L'utilisation d'un aliment humide dédié est possible chez le chien, avec le Hill's Prescription Diet® n/d. Il présente l'inconvénient d'être cher et parfois trop peu riche en protéines. La mise en place d'une ration à l'aide de croquettes et pâtées pauvres en glucides et riches en protéines peut également être intéressante. Cette alternative permet d'obtenir des taux proches des recommandations.

L'ensemble de ces rations doivent contenir des oméga-3 à chaîne longue, DHA et EPA, et une complémentation à hauteur de 1000mg/10kg est souvent nécessaire. Si l'aliment choisi est riche en DHA et EPA, on prêtera attention à sa conservation.

ALIMENTATION EN PHASE D'ÉTAT



Ces recommandations doivent être adaptées en cas d'affection concomitante (insuffisance rénale, insuffisance hépatique, pancréatite chronique, troubles digestifs....)



Une transition alimentaire de 1 à 3 semaines doit être impérativement respectée, à moduler selon la réponse de l'animal. Si celle-ci n'est pas respectée des troubles digestifs peuvent survenir, auquel cas un traitement symptomatique est généralement suffisant. En cas d'apparition de troubles digestifs prolongés, on envisagera une ration moins riche en lipides et plus riche en glucides hyperdigestibles.



Eviter les cuissons excessives qui détruisent omega-3 et vitamines, préférer la cuisson micro-onde ou vapeur. Dans les rations ménagère, l'huile doit être donnée crue. Si elle existe, la source d'amidon employée doit être **hautement digestible** et parfaitement cuite (riz, pâtes, pommes de terre...).



Une complémentation en acides aminés, minéraux et vitamines est à mettre en place après analyse des apports de la ration. L'utilisation de nutraceutiques à dose supranutritionnelle n'est pas recommandée, afin de ne pas nuire ni à l'animal ni à son traitement. En effet, les effets de ces nutraceutiques sur le développement du cancer et l'efficacité des traitements sont encore incertains. Si la clinique le justifie, un dosage de la vitamine B12 est conseillé afin de traiter par voie parentérale une carence éventuelle. Une complémentation en fer peut être envisagée si la clinique et les examens biologiques sont en faveur.

ZOOM SUR LES OMEGA-3



LES OMEGA-3 POSSEDENT DES PROPRIETES ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTI-TUMORALES

Omega-3 et omega-6 sont des acides gras essentiels, qui ne peuvent être synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation. Outre leur rôle structural dans les membranes biologiques, les omega-3 et omega-6 sont impliqués dans la synthèse de molécules dédiées à la communication, les éicosanoïdes. Cette synthèse s'effectue selon deux voies distinctes utilisant les mêmes enzymes. Les omega-6 comme l'acide arachidonique sont responsables de la formation de prostaglandines et leucotriènes, impliqués dans le phénomène inflammatoire. Les omega-3 sont au contraire à l'origine de la synthèse de molécules à tendance anti-inflammatoire. Ils entrent en compétition avec l'acide arachidonique et limitent la production de molécules pro-inflammatoires.

De plus, les oméga-3 à chaîne longue, DHA et EPA, possèderaient des propriétés anti-tumorales, déclenchant lors de leur catabolisme une production importante de dérivés réactifs de l'oxygène. EPA et DHA sont principalement présents dans les huiles de poisson, notamment celles de saumon, sardines, ou encore dans l'huile de krill.

Les polyinsaturations des omega-3 les rendent **particulièrement sensibles à la peroxydation** au contact de l'air. On veillera :

- à préférer les gélules aux huiles en vrac
- à choisir le cas échéant de petits contenants présentés sous forme de pompe distributrice
- à distribuer l'huile au moment exact du repas

PENDANT LES TRAITEMENTS

AUTOUR D'UNE CHIRURGIE

Certains compléments alimentaires peuvent avoir des effets sur la coagulation sanguine. Ils sont à arrêter au moins 1 semaine avant l'opération. C'est le cas des oméga-3, mais également par exemple de l'ail, du chardon-marie, du curcuma, du gingembre, du ginkgo, ou du ginseng, parfois distribués par les propriétaires.

En post-opératoire d'une chirurgie digestive oncologique, **la réalimentation entérale doit être la plus précoce possible**, même minime, afin d'assurer la nutrition des entérocytes. En post-opératoire de toute chirurgie, une complémentation en **acides aminés** et notamment en **arginine** peut être envisagée. La plupart des aliments riches en protéines comme les aliments de convalescence sont déjà complétés en arginine.

AUTOUR D'UNE CHIMIOThERAPIE

La complémentation en antioxydants pourrait prévenir l'apparition d'effets secondaires mais également nuire au mécanisme des cytotoxiques. Pour l'instant, elle n'est pas conseillée. **La complémentation en acides aminés et notamment en glutamine est à proscrire en cas d'utilisation de L-asparaginase.** Un jeun préalable permettrait de limiter les effets indésirables de la chimiothérapie, mais d'autres études complémentaires sont nécessaires afin de le conseiller.

AUTOUR D'UNE RADIOTHERAPIE

Une complémentation en acides aminés pourrait être intéressante afin de prévenir des effets indésirables de la radiothérapie.

L'arrêt de tous les antioxydants éventuellement mis en place par le propriétaire au moins 1 semaine avant la première séance de radiothérapie (vitamine C, β -caroténoïdes, vitamine E, polyphénols, sélénium, zinc, fer) est essentiel afin de ne pas nuire à l'efficacité de la radiothérapie.

Les décisions concernant la prise en charge nutritionnelle de l'animal doivent être prises en concertation avec un oncologue vétérinaire.

