

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2022 - Thèse n° 125

**FACTEURS PRONOSTIQUES DE L'OSTEOSARCOME
APPENDICULAIRE DU CHIEN : REVUE DE LA
LITTÉRATURE ET ETUDE RETROSPECTIVE**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 15 décembre 2022
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

NICOLAS Romane

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2022 - Thèse n° 125

**FACTEURS PRONOSTIQUES DE L'OSTEOSARCOME
APPENDICULAIRE DU CHIEN : REVUE DE LA
LITTÉRATURE ET ETUDE RETROSPECTIVE**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 15 décembre 2022
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

NICOLAS Romane

Liste des enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (14-09-2022)

Pr	ABITBOL	Marie	Professeur
Dr	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Pr	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Dr	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Dr	BECKER	Claire	Maître de conférences
Dr	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Dr	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
Pr	BENOIT	Etienne	Professeur
Pr	BERNY	Philippe	Professeur
Pr	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
Dr	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Dr	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
Dr	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
Pr	BUFF	Samuel	Professeur
Pr	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
Dr	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
Pr	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Pr	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Pr	CHABANNE	Luc	Professeur
Pr	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
Dr	CHAMEL	Gabriel	Maître de conférences
Dr	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Dr	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Maître de conférences
Pr	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Pr	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Dr	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
Dr	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
Dr	GALIA	Wessam	Maître de conférences
Pr	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
Dr	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Dr	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Dr	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Dr	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	JUNOT	Stéphane	Professeur
Pr	KODJO	Angeli	Professeur
Dr	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Dr	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Dr	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Pr	LE GRAND	Dominique	Professeur
Pr	LEBLOND	Agnès	Professeur
Dr	LEDOUX	Dorothee	Maître de conférences
Dr	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Dr	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
Dr	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
Pr	LEPAGE	Olivier	Professeur
Pr	LOUZIER	Vanessa	Professeur
Dr	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
Dr	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
Pr	MARCHAL	Thierry	Professeur
Dr	MOSCA	Marion	Maître de conférences
Pr	MOUNIER	Luc	Professeur
Dr	PEROZ	Carole	Maître de conférences

Pr PIN	Didier	Professeur
Pr PONCE	Frédérique	Professeur
Pr PORTIER	Karine	Professeur
Dr POUZOT-NEVORET	Céline	Maître de conférences
Pr PROUILLAC	Caroline	Professeur
Pr REMY	Denise	Professeur
Dr RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
Pr ROGER	Thierry	Professeur
Dr SAWAYA	Serge	Maître de conférences
Pr SCHRAMME	Michael	Professeur
Pr SERGENTET	Delphine	Professeur
Dr TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Dr VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
Pr VIGUIER	Eric	Professeur
Dr VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	Chargé d'enseignement contractuel
Pr ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements aux membres du jury

Au professeure Léa PAYEN,
De l'université Claude Bernard de Lyon,
Qui m'a fait l'honneur et le grand plaisir de présider ce jury de thèse,
Mes sincères remerciements.

Au docteur Gabriel CHAMEL,
Du campus vétérinaire de Vetagro Sup de Lyon,
Qui m'a impliquée dans ce projet et m'a encadrée dans ce travail de thèse,
Pour sa bienveillance et sa disponibilité,
Mes sincères remerciements.

Au docteure Sara BELLUCO,
Du campus vétérinaire de Vetagro Sup de Lyon,
Pour avoir accepté de faire partie de ce jury,
Pour son implication dans ce travail de thèse,
Mes sincères remerciements.

Table des matières

Table des figures.....	11
Table des tableaux.....	13
Liste des abréviations.....	15
Introduction.....	17
<u>Première partie : étude bibliographique de l'ostéosarcome canin et de ses facteurs pronostiques.</u>	19
I : Généralités sur l'ostéosarcome canin.....	19
1) Epidémiologie (Incidence, âge, race, sexe, statut reproducteur, poids, localisation préférentielle)....	19
2) Diagnostic de l'ostéosarcome.....	20
A) Les signes cliniques.....	20
B) Les examens biologiques.....	21
C) Les examens d'imagerie.....	21
D) Les examens cytologiques et histologiques.....	24
D.1 : Les examens cytologiques et histologiques lors du diagnostic de l'ostéosarcome.....	24
D.2 : Les différents ostéosarcomes (sous-types et grades).....	25
E) Bilan d'extension.....	27
3) Les options thérapeutiques de l'ostéosarcome canin.....	28
A) Les traitements curatifs.....	29
A.1 : Traitement chirurgical.....	29
A.1.1 : L'amputation.....	29
A.1.2 : La chirurgie de conservation du membre : « limb-sparing ».....	29
A.2 : Chimiothérapie adjuvante.....	31
A.3 : Radiothérapie stéréotaxique.....	32
A.4 : Traitement chirurgical des métastases à distance : la métastasectomie.....	33
B) Les traitements palliatifs.....	34
B.1 : Chimiothérapie métronomique.....	34
B.2 : Radiothérapie hypofractionnée.....	35
B.3 : Autres perspectives de traitement.....	35
B.3.1 : L'immunothérapie.....	35
B.3.2 : Thérapie ciblée.....	37
B.3.2.i : Les inhibiteurs de récepteurs à activité tyrosine kinase (TKis).....	37
B.3.2.ii : Les bisphosphonates.....	38
B.3.2.iii : Les anti-inflammatoires anti COX-2 et prise en charge de la douleur.....	39
II : Les facteurs pronostiques de l'ostéosarcome canin.....	41
1) Le pronostic selon des critères intrinsèques à l'animal.....	41
A) L'âge de l'animal.....	41
B) La race de l'animal.....	41
C) Le sexe et le statut reproducteur de l'animal.....	42

D) Les antécédents ostéoarticulaires concernant le membre atteint.....	42
E) Le poids de l'animal.....	43
2) Le pronostic selon les données clinicopathologiques.....	43
A) La localisation de la tumeur.....	43
B) La présence de métastases.....	44
C) Le dosage des PAL.....	44
D) Les caractéristiques histologiques de la tumeur.....	45
3) Le pronostic selon le traitement mis en place.....	46
A) Les traitements à visée curative.....	46
A.1 : La chirurgie associée à une chimiothérapie.....	46
A.2 : Le cas particulier de la chirurgie de conservation du membre.....	47
A.3 : La radiothérapie stéréotaxique.....	48
A.4 : L'intérêt de la métastasectomie.....	48
B) Les traitements à visée palliative.....	48
B.1 : La chirurgie seule.....	48
B.2 : La radiothérapie hypofractionnée.....	48
B.3 : L'intérêt du rajout de bisphosphonates au traitement.....	49
C) Les traitements innovants.....	49
C.1 : L'immunothérapie.....	49
C.2 : Les inhibiteurs de récepteurs type tyrosine kinases.....	50
D) Bilan sur les facteurs pronostiques.....	50

Deuxième partie : étude rétrospective de 88 cas d'ostéosarcomes appendiculaires canins.....53

I : Objectif.....	53
II : Matériel et méthode.....	53
1) Type d'étude.....	53
2) Critères d'inclusion, d'exclusion et collecte des données.....	53
3) Etude statistique.....	54
III : Résultats.....	55
1) Les cas sélectionnés et les cas exclus de l'étude.....	55
2) Les données épidémiologiques.....	55
3) Les données clinicopathologiques.....	56
4) Les données thérapeutiques.....	56
5) Résultats cliniques.....	57
6) Résultats du test du chi-deux.....	57
7) Etude statistique sur les différents facteurs pronostiques potentiels.....	59
A) L'âge de l'animal.....	59
B) Le sexe et le statut reproducteur de l'animal.....	59
C) La race de l'animal.....	61
D) Le poids de l'animal.....	62
E) Les antécédents ostéoarticulaires.....	62

F) La localisation de la tumeur.....	63
G) La présence de métastases au bilan d'extension.....	63
H) Le dosage des PAL.....	63
I) Le traitement mis en place.....	64
IV : Discussion.....	67
Conclusion.....	71
Bibliographie.....	73

Tables des figures

Figure 1 : Radiographie latérale d'un ostéosarcome de l'humérus proximal chez un chien...	22
Figure 2 : Radiographie latérale d'un ostéosarcome du radius distal chez un chien.....	23
Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier comparant la fonction de survie de chiens atteints d'ostéosarcome appendiculaire en fonction du sexe.....	60
Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier comparant la survie sans progression de chiens atteints d'ostéosarcome appendiculaire en fonction du statut reproducteur.....	61
Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier comparant la fonction de survie de chiens atteints d'ostéosarcome appendiculaire en fonction du traitement mis en place.....	65
Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier comparant la survie sans progression de chiens atteints d'ostéosarcome appendiculaire en fonction du traitement mis en place.....	66

Table des tableaux

Tableau I : Facteurs pronostiques couramment retrouvés dans la littérature lors d'ostéosarcome canin.....	51
Tableau II : Résultats du test du khi-deux d'indépendance entre les variables utilisées dans l'étude.....	58
Tableau III : Résultats du test du khi-deux cherchant à montrer l'homogénéité des groupes de traitement concernant les variables utilisées dans l'étude.....	58

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ALAT : Transaminases

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BCIP : S-brom-4-chloro-3'-indoluphosphate p-toluidine salt

RTHC : Radiothérapie hypofractionnée conventionnelle

c-KIT : Tyrosine-protein kinase Kit

c-MET : Tyrosine-protein kinase Met

COX-2 : Cyclooxygénase 2

EGFR : Epidermal growth factor receptor

Gy : Gray

HER2/neu : Human epidermal growth factor receptor 2

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ISP : Intervalle sans progression médian

IV : Intraveineux

NBT : Nitroblue tétrazolium chloride

PAL : Phosphatases alcalines

PDGFR : Platelet-derived growth factor receptor

PO : Per os

RTK : Récepteur à activité tyrosine kinase

SRT : Radiothérapie stéréotaxique

ST : Survie totale médiane

TKi : Inhibiteur de récepteur à activité tyrosine kinase

TPLO : Ostéotomie de nivellement du plateau tibial

Treg : Lymphocytes T régulateurs

VEGFR : Vascular endothelial growth factor receptor

Introduction

L'ostéosarcome représente 85 % des tumeurs osseuses primitives chez le chien et est donc la tumeur osseuse la plus fréquente dans l'espèce canine, suivi par les chondrosarcomes (entre 5 et 10 %), les fibrosarcomes et les hémangiosarcomes (moins de 5 % des cas) et plus rarement les ostéochondrosarcomes multilobaires (1–6).

Il touche principalement le squelette appendiculaire (75 % des cas) et atteint surtout les chiens de grandes races. C'est une tumeur très infiltrante localement et qui a tendance à métastaser rapidement, en particulier dans les poumons (7,8).

Le traitement standard de l'ostéosarcome consiste en une exérèse chirurgicale de la tumeur et une chimiothérapie adjuvante utilisant le plus souvent des dérivés platinés (carboplatine, cisplatine) ou de la doxorubicine. Malgré tout, la survie médiane des chiens atteints reste comprise entre 235 et 540 jours, avec une survie à 1 an d'environ 45 % et une survie à 2 ans de moins de 20 % (9–11).

La survie étant très variable en fonction de beaucoup de paramètres (pouvant aller de seulement quelques jours à plusieurs années après le diagnostic), il est important de définir des facteurs pronostiques de la survie et prédictifs de la réponse aux traitements afin de choisir la prise en charge la plus adaptée à l'animal et à sa tumeur tout en s'adaptant à l'attente du propriétaire.

Ce travail de thèse a pour objectif d'évaluer la valeur pronostique de différents facteurs cliniques, biologiques et histologiques sur la survie de chiens souffrant d'ostéosarcomes appendiculaires.

Dans une première partie, nous ferons une rapide description des ostéosarcomes canins à l'aide des données de la littérature, en nous focalisant sur la description des facteurs pronostiques connus.

La deuxième partie consiste en une étude rétrospective comprenant 88 cas d'ostéosarcomes canins diagnostiqués dans différentes cliniques en France entre 2006 et 2020. L'objectif étant d'évaluer la valeur pronostique de plusieurs paramètres cliniques et paracliniques aisément accessibles en pratique courante et de confronter ces informations à celles que l'on peut trouver dans la littérature.

I : Généralités sur l'ostéosarcome canin

1) Epidémiologie (Incidence, âge, race, sexe, statut reproducteur, poids, localisation préférentielle)

Les ostéosarcomes sont les tumeurs osseuses malignes les plus fréquentes chez le chien. Aux Etats-Unis, environ 10 000 nouveaux cas d'ostéosarcomes canins sont diagnostiqués tous les ans, contre 2 650 cas de tumeurs osseuses humaines comprenant plusieurs types histologiques (ostéosarcomes, sarcomes d'Ewing, histiocytomes fibreux malins, chondrosarcomes) (12).

Il s'agit d'une tumeur touchant dans 75 % de cas le squelette appendiculaire, dans 24 % le squelette axial et dans seulement 1 % les tissus mous (7). Cependant, cette répartition peut varier en fonction notamment du poids du chien : une étude montre que chez les chiens de plus de 40 kilos, on observe 5 % de tumeurs axiales alors que chez les chiens de moins de 15 kilos, le pourcentage de tumeurs axiales monte jusqu'à 59 % (6).

Le plus souvent, c'est la partie métaphysaire des os longs qui est touchée, et les membres thoraciques ont deux fois plus de risque d'être atteints que les membres pelviens (5,6,10,11,13). Selon les études, l'incidence des ostéosarcomes canins varie avec la localisation : radius (14 à 34 %) ; l'humérus (18 à 31 %) ; le fémur (14 à 23 %) ; le tibia (9 à 14 %) ; les côtes (5 à 11 %) ; l'épaule (4 à 9 %) ; l'ulna (3 à 9 %) ; le crâne (8 %) ; les vertèbres (7 %) le coccyx (3 %) ; métacarpe (1 à 2 %) ; métatarse (1 %) (4,10,13-16).

Les animaux atteints sont le plus souvent d'âge moyen à âgés. Dans la majorité de la littérature, l'âge moyen est situé entre sept et neuf ans (10,14,17-19). Des animaux plus jeunes ou plus âgés peuvent également être touchés, avec un second pic d'incidence observé entre 18 et 24 mois (6) et encore une proportion non négligeable (32 %) de cas entre 10 et 15 ans (13). De plus, les ostéosarcomes localisés au niveau des côtes semblent toucher des chiens plus jeunes, d'âge moyen autour des cinq ans (20).

Les races de chiens les plus atteintes sont les grandes races et les races géantes, comprenant notamment le rottweiler, le leonberg, le terre-neuve, le dogue allemand, le lévrier irlandais, le greyhound, le berger allemand, le labrador et le golden retriever (4,13,14,17,18,21,22). Dans certaines études, les chiens de grande race représentent entre 47 et 50 % des cas d'ostéosarcomes et les races géantes entre 29 et 35 % des cas (13,18).

Les chiens de poids important sont les plus touchés par les ostéosarcomes. Dans la littérature, on apprend que les chiens de moins de dix kilos sont ceux avec le risque le plus faible de développer un ostéosarcome, alors que les chiens de plus de 40 kilos ont eux le risque le plus élevé (23). Cependant, certaines études semblent dire que les facteurs importants à

prendre en compte sont plutôt la taille du chien à l'âge adulte et la vitesse de croissance : plus le chien est grand à l'âge adulte et plus sa taille définitive est atteinte rapidement, plus le risque de développer un ostéosarcome est important (17,24).

Si l'on compare l'importance de la race et de la taille dans le développement de l'ostéosarcome, même si une base héréditaire est suspectée chez certaines races et particulièrement chez certaines lignées, il semble que la taille soit le facteur prépondérant (6).

En ce qui concerne le sexe des animaux les plus atteints, la littérature est plus partagée. Certains articles ne décèlent aucune différence d'incidence de l'ostéosarcome entre les mâles et les femelles (17,18,25–27). Néanmoins, quelques études semblent montrer une incidence plus élevée chez les mâles (5,6,28,29) alors que d'autres ont plutôt tendance à avoir une sur-représentation des femelles (20,30). Cet effet peut être expliqué de plusieurs façons : il pourrait tout simplement s'agir d'un biais lié à la répartition inégale des sexes dans certaines races, ou bien être lié à la différence de taille et de poids entre les mâles et les femelles, les mâles étant plus grands et plus lourds (28).

Le risque de développer un ostéosarcome semble plus important chez les animaux stérilisés (31,32), pouvant être jusqu'à deux fois plus important (24). Une étude réalisée chez des rottweilers montre une relation inversement proportionnelle entre le taux d'exposition aux hormones sexuelles et l'incidence de l'ostéosarcome. Ainsi, chaque mois où le chien reste entier représente une diminution du risque de développer un ostéosarcome de 1,4% (25).

2) Diagnostic de l'ostéosarcome

La suspicion diagnostique repose sur plusieurs éléments : le signalement de l'animal, les éléments cliniques et paracliniques mais aussi les examens d'imagerie. Cependant, le diagnostic définitif nécessite un examen histologique ou cytologique de la lésion (5,6). Ces examens sont pour la majorité accessibles à tout vétérinaire praticien, et il est important de savoir identifier un cas d'ostéosarcome afin de la prendre en charge le plus rapidement possible, la maladie étant en général avancée lors du diagnostic.

A) Les signes cliniques

Les signes cliniques les plus fréquents lors d'ostéosarcome appendiculaire sont une boiterie, qui peut être intermittente et modérée initialement et évoluer vers une boiterie persistante et sévère, une tuméfaction localisée au niveau de la lésion et une douleur à la palpation du membre (4–7,19,26,33,34). La masse correspondant à la tumeur est fréquemment ferme mais peut être plus souple selon les cas (6,7), elle peut également être hémorragique (33) ou ulcérée (26).

Lorsqu'il s'agit d'un ostéosarcome du squelette axial, les signes cliniques sont plus variés et dépendent de la localisation de la lésion : douleur à l'ouverture de la bouche, épistaxis, exophtalmie, déformation faciale, hyperesthésie et troubles neurologiques (6,35).

B) Les examens biologiques

Il peut être intéressant de réaliser des analyses sanguines car certaines anomalies sont fréquemment retrouvées lors d'ostéosarcome et pour identifier de comorbidités pouvant avoir un impact sur les choix thérapeutiques.

Une altération souvent rencontrée est l'augmentation des phosphatases alcalines sériques (PAL) chez certains chiens présentant un ostéosarcome (2,36,37). Il faut cependant être prudent lors de l'interprétation du dosage des PAL car un résultat élevé peut aussi être présent chez le jeune en croissance, lors d'une phase de convalescence de fracture ou encore lors d'hyperparathyroïdie, d'hypercorticisme, lors d'une corticothérapie ou lors d'une maladie choléstatique (38,39). A l'inverse, une analyse dans les normes ne permet pas de rejeter l'hypothèse d'un ostéosarcome (33,40,41).

D'autres anomalies sont moins fréquemment mises en évidence, comme une augmentation du cholestérol, une diminution du chrome et fer sériques ou encore un profil inflammatoire modifié avec par exemple une augmentation de la concentration sérique en interleukine 6 (42-44).

C) Les examens d'imagerie

La radiographie est l'examen d'imagerie le plus couramment utilisé en première intention. Elle est très accessible, peu chère et l'aspect radiographique des lésions osseuses rencontrées lors d'ostéosarcome est bien documenté (45).

Lors d'un ostéosarcome appendiculaire, deux vues sont préconisées : une vue cranio-caudale et une vue latéro-médiale permettant de voir l'os concerné en entier ainsi que les articulations les plus proches (7). Les signes observés à la radiographie sont : une lyse de la corticale, des proliférations osseuses d'aspect spiculées, une surélévation du périoste associée ou non à une production d'os sous-jacente prenant un aspect triangulaire appelé triangle de Codman, une tuméfaction et parfois une calcification des tissus mous environnants (4-7,19,34). Les figures 1 et 2 ci-dessous illustrent l'aspect radiographique d'ostéosarcomes canins (46).



Figure 1 : Radiographie latérale d'un ostéosarcome de l'humérus proximal chez un chien

Source : *Vanel et al., 2013*



Figure 2 : Radiographie latérale d'un ostéosarcome du radius distal chez un chien

Source : *Vanel et al., 2013*

L'échographie est également un examen permettant de mettre en évidence le même type de lésions visible à la radiographie, à savoir une réaction périostée, une destruction de la corticale, des minéralisations irrégulières au sein de la tumeur mais permet ainsi d'évaluer les dommages sur les nerfs ou vaisseaux sanguins environnants. En terme de diagnostic, il n'y a pas d'avantage à utiliser l'examen échographique par rapport à l'examen radiographique (47,48). Le véritable intérêt de l'échographie est plutôt dans l'aide aux prélèvements pour un examen cytologique ou histologique (49) ainsi que dans la réalisation d'un bilan d'extension (41).

Le scanner permet d'avoir des images avec une bonne résolution et un bon contraste. Les lésions recherchées sont une prolifération périostée, des anomalies de la cavité intramédullaire, de la corticale ou de l'endoste (50,51). Cet examen permettant d'estimer la taille de la tumeur, une étude montrant que l'envahissement intramédullaire de la tumeur est correctement évalué dans 75 % des cas (50), mais également d'examiner la vascularisation et les tissus mous environnants (6). Cependant, des études montrent que le scanner peut être comparable à la radiographie en terme d'estimation de la taille de la tumeur, il peut même surestimer sa taille de façon plus prononcée (6,52).

Enfin, l'imagerie par résonance magnétique (IRM), bien qu'étant moins accessible et plus chère que les autres examens d'imagerie, permet également lors du diagnostic d'avoir une estimation assez précise des caractéristiques de la tumeur. Cet examen est montré dans plusieurs études comme étant supérieur à la radiographie et au scanner dans l'évaluation de la taille et de l'envahissement de la tumeur, l'estimation de sa progression intramédullaire étant correcte dans 96 % des cas (50,52). Si un article semble montrer que l'IRM est moins précise que la radiographie, il insiste sur le fait que l'IRM ne sous-estime pas la taille de la tumeur, ce qui représente un avantage lorsque l'animal est candidat pour une chirurgie de conservation du membre en marges saines (53). Lors d'ostéosarcome, ce sont les séquences sagittales en T1 qui sont le plus utilisées pour évaluer l'envahissement intramédullaire de la tumeur. On observe en effet une démarcation assez nette entre la tumeur hypointense et les graisses environnantes hyperintenses. Les séquences en T2 sont, quant à elles, plutôt utilisées pour estimer l'extension de la tumeur aux tissus mous et autres structures extra-osseuses (50,52,53).

D) Les examens cytologiques et histologiques

D.1 : Les examens cytologiques et histologiques lors du diagnostic de l'ostéosarcome

Ces examens sont indispensables pour poser le diagnostic de certitude d'ostéosarcome et sont à intégrer aux données de l'anamnèse, la clinique et les examens d'imagerie déjà réalisés.

L'examen cytologique avec un prélèvement par aspiration avec aiguille fine est rapide et présente moins de complications que la réalisation de biopsies osseuses dans le cadre d'un examen histologique, et est également moins cher (45,54). Dans certains cas, cet examen peut être réalisé sur animal non anesthésié en utilisant seulement une sédation ce qui réduit le risque anesthésique (55). C'est un examen assez fiable : dans une publication, la cytologie permet la distinction entre un processus malin et bénin dans 70 % des cas (56). Dans un autre article, on retrouve seulement 1 % d'erreur lors de la différenciation entre un processus néoplasique ou non néoplasique et 1 % d'erreur entre un processus bénin et malin (55). Dans un étude de 2007, le prélèvement est diagnostique d'un sarcome dans 89 % des cas, avec une sensibilité de 97 % et une spécificité de 100 % (49). Cependant, la cytologie ne permet pas de différencier avec certitude les différents sarcomes pouvant toucher l'os (ostéosarcome, chondrosarcomes, fibrosarcomes...). L'examen histologique est donc indispensable dans cet objectif.

L'examen histologique peut être réalisé sur une biopsie ou sur la pièce d'exérèse lorsqu'une exérèse chirurgicale a déjà eu lieu. Le prélèvement peut être fait sous contrôle radiographique, échographique ou encore scanner (45). Il est ensuite mis dans du formalin et coloré (5). Les complications liées à la biopsie osseuses sont, entre autres, une infection, un hématome, de la douleur, la dissémination de cellules cancéreuses aux tissus adjacents ou encore une fracture pathologique (6,34,57–59). Le taux de complications locales est autour des 17 % selon une étude (59) et le risque semble moins élevé lors de la réalisation de la biopsie à l'aide d'une aiguille comparée aux biopsies chirurgicales (55,58)

Des études se sont alors intéressées à la différence en termes de valeur diagnostique entre la cytologie et l'histologie. Une première étude montre que les deux examens permettent de différencier un processus bénin et malin avec une précision comparable soit 83 % pour la cytologie et 82 % pour l'histologie. Le type de tumeur est distingué dans 56 % des cas par histologie et 50 % des cas par cytologie (54). Une autre étude montre qu'un examen histologique donne autant d'erreurs de diagnostic que l'examen cytologique (56). La combinaison de ces deux examens permet bien sûr d'avoir un diagnostic de façon plus certaine.

Il peut être difficile, à la cytologie et même à l'histologie, de différencier un ostéosarcome d'autres sarcomes osseux comme les chondrosarcomes ou les fibrosarcomes, qui présentent un potentiel métastatique plus faible. Une aide au diagnostic est le marquage au nitrobleu tétrazolium chloride (NBT) et au 5-brom-4-chloro-3'-indolophosphate p-toluidine salt (BCIP) qui sont des substrats capables de détecter l'activité des ALP d'un prélèvement par un changement de couleur (60). La sensibilité pour différencier l'ostéosarcome d'autres sarcomes est alors de 97 % et la spécificité de 100 % (49).

Cette coloration marque également les zones osseuses réactives : il convient alors de chercher les signes de malignité cités plus haut afin de faire la différence entre un processus réactif et néoplasique (60).

D.2 : Les différents ostéosarcomes (sous-types et grades)

L'ostéosarcome est une tumeur mésenchymateuse maligne des cellules osseuses primitives qui ont acquis la capacité de produire une matrice extracellulaire de type ostéoïde (6,19). L'examen histologique d'une telle tumeur montre un taux cellulaire élevé, un rapport nucléoplasmique important ou bien de multiples noyaux, des figures de mitoses nombreuses et atypiques (6). Les cellules observées sont en général larges et fusiformes mais peuvent être rondes, polyédriques ou même épithélioïdes (35,61).

Il existe différents sous-types morphologiques d'ostéosarcomes dans la race canine. Une fois le type d'ostéosarcome identifié, un grade histologique lui est attribué. C'est l'examen

histologique de la tumeur qui permet de classer cette dernière selon son sous-type morphologique et son grade histologique.

Pour déterminer le sous-type d'une tumeur, plusieurs critères sont utilisés, comme sa morphologie ou encore la qualité et la quantité de la matrice extracellulaire produite (61). Dans une étude de 1994, Slayter classe les ostéosarcomes en plusieurs catégories : ostéoblastique (productif ou non productif) ; chondroblastique ; fibroblastique ; télangiectasique ; à cellules géantes ; peu différencié (62). Le sous-type ne semble pas avoir d'influence sur le comportement biologique de la tumeur (19) et il est possible de retrouver différents types morphologiques au sein d'une même tumeur (6). La majorité des ostéosarcomes canins sont de type ostéoblastique, suivi par les tumeurs chondroblastiques et fibroblastiques (16,28,30,61,63,64).

Le grade de la tumeur est quant à lui une évaluation microscopique de différents paramètres de la tumeur afin de déterminer son agressivité (65). Pour les ostéosarcomes canins, deux classifications sont utilisées : le système de Loukopoulos (61) et celui de Kirpensteijn (66).

La première est la classification de Loukopoulos. Elle utilise un système de classement appliqué au départ sur des ostéosarcomes de la mandibule (67) mais qui est ensuite utilisé sur des ostéosarcomes appendiculaires (61) ou axiaux (30). Elle classe les ostéosarcomes canins en trois grades en fonction de différentes caractéristiques histologiques : l'index mitotique, le pléomorphisme nucléaire et le pourcentage de nécrose. A chacun de ces indicateurs est attribué un score entre un et dix et la somme de ces scores permet d'attribuer un grade entre un et trois.

La deuxième est la classification de Kirpensteijn, qui classe également les tumeurs en trois grades. Les paramètres utilisés sont l'index mitotique, le pléomorphisme nucléaire, le pourcentage de nécrose, la quantité de matrice extracellulaire et la cellularité du prélèvement. Ce qui diffère de la première classification est que le score pour chaque indicateur est déjà déterminé pour chaque grade. Ainsi, lorsque différentes caractéristiques histologiques sont présentes au sein de la même tumeur (par exemple index mitotique bas mais taux de nécrose élevé), il est difficile d'attribuer un grade à la tumeur. De plus, l'observation d'embolies vasculaires ou d'extension de la tumeur aux nœuds lymphatiques implique un grade trois indépendamment du score obtenu avec les autres paramètres histologiques.

Dans une étude de 2018, trois anatomopathologistes/pathologistes ont déterminé le grade de plusieurs ostéosarcomes canins en utilisant les deux systèmes différents. L'accord entre pathologistes n'est en règle général pas très élevé (entre 19 et 74 % selon les grades et selon les classifications) mais est meilleur en utilisant le système de Loukopoulos (68). Cela souligne la faible reproductibilité de ces deux classifications et explique peut-être la diversité de la répartition des grades dans la littérature : certaines études ont une majorité de grade trois ou de haut grade (16,61,63,66) et d'autres ont une plus grande proportion d'ostéosarcomes de bas grade (30,69).

D'autres facteurs pourraient être liés au grade, comme l'âge de l'animal ou la localisation de la tumeur : les animaux d'âge inférieur ou égal à quatre ans auraient tendance à développer des ostéosarcomes de grade plus élevé que les animaux âgés de plus de quatre ans. La position distale de la tumeur serait également associée à un grade plus élevé que les tumeurs proximales (61).

E) Bilan d'extension

Après avoir diagnostiqué un ostéosarcome, il est important de réaliser un bilan d'extension permettant d'évaluer la progression de la maladie car c'est une tumeur localement invasive et qui métastase rapidement soit à distance soit aux nœuds lymphatiques locaux plus rarement (34).

Des métastases sont fréquemment observées lors d'ostéosarcome, la fréquence variant entre 4 et 28 % lors du diagnostic et entre 46 et 81 % des chiens en fin d'évolution de la maladie selon les études (4,10,15,16,22,70–73). Le site préférentiel de métastases sont les poumons mais d'autres localisations sont fréquemment observées comme les os ou, dans une moindre mesure, les nœuds lymphatiques et d'autres plus rarement rencontrées comme le foie, les reins, la rate, ou même en sous-cutané (4,10,15,16,20,40,64,70,72,74–76).

Au moment du diagnostic, seulement 10 % des métastases pulmonaires sont détectées à l'examen radiographique du thorax (7,22,38).

En effet, même si la radiographie du thorax est l'examen le plus simple, rapide et le moins cher, il est important de comprendre qu'il n'est pas très sensible lors de la recherche de nodules pulmonaires, notamment car elle ne permet de détecter que les nodules de taille supérieure à six ou neuf millimètres de diamètre contre seulement un millimètre pour le scanner. De plus, lors d'ostéosarcome, les métastases pulmonaires sont des nodules aux contours parfois irréguliers et difficilement détectables à la radiographie même s'ils ont une taille suffisante. (6,77). Enfin, il est possible que l'ostéosarcome ait métastasé aux autres organes cités plus haut, même si cela est plus rare. C'est pour cela que pour réaliser un bilan d'extension complet, il est recommandé de coupler plusieurs examens d'imagerie : radiographies du thorax, échographie abdominale, cytologie des nœuds lymphatiques ou de rate et de foie, scintigraphie osseuse (recherche de métastases osseuses), scanner corps entier ou encore IRM (6,33,41,78), ce qui permet de détecter des métastases de plus petite taille et à plusieurs localisations possibles.

Ainsi, le scanner, bien que moins accessible et plus cher, s'offre comme une alternative permettant de détecter avec plus de précision les métastases pulmonaires. Une première étude montre que le scanner permet la découverte de métastases pulmonaires chez 28 % des

chiens contre seulement 5 % avec la radiographie thoracique (22). Un autre article démontre que la radiographie échoue à révéler 90 % des nodules pulmonaires détectés au scanner. Ainsi, 39 % des chiens ont un bilan d'extension positif avec le scanner alors qu'ils ne présentaient aucun signe radiographique de métastases pulmonaires. De plus, la distribution des nodules dans le parenchyme pulmonaire est mieux évaluable avec le scanner, ce qui peut s'avérer utile lorsqu'on envisage une chirurgie comme une métastasectomie (77).

La scintigraphie osseuse est également un examen qui peut être utilisé lors du bilan d'extension. Elle permet de visualiser les zones de remodelage de l'os (45). Un radiotracteur, le technitium-99m-méthyl diphosphonate (99mTc MDP), est injecté à l'animal et va ensuite se fixer au niveau des zones d'activité ostéoblastique (79–81). Cette technique peut être utilisée pour évaluer la taille de la tumeur, notamment en vue d'une chirurgie de préservation du membre visant à enlever la tumeur en laissant des marges saines, mais est surtout utile dans la détection des métastases osseuses (6,78). Cependant, c'est un examen qui a tendance à surestimer la portion de l'os impliquée dans le processus tumoral et qui, bien que sensible, n'est pas spécifique, et ne différencie pas l'os réactif d'un processus néoplasique (6,45,78,80,82).

3) Les options thérapeutiques de l'ostéosarcome canin

Il existe différents traitements à proposer lors d'ostéosarcome canin. On peut les classer en deux catégories : les traitements à but curatif et les traitement à but palliatif.

Le traitement curatif vise à obtenir une rémission voir une guérison complète alors que le traitement palliatif cherche à ralentir la progression de la maladie, à rallonger le plus possible la survie et à offrir le meilleur confort de vie à l'animal.

Lors du choix du traitement, plusieurs critères peuvent entrer en jeu : il peut s'agir des moyens financiers du propriétaires, de sa perception du traitement (certains propriétaires ne peuvent supporter l'idée de faire amputer leur animal par exemple, ou de débiter des séances de chimiothérapie sur eux), de l'état clinique du chien ou encore de l'avancée de la maladie (progression locale, métastases...). La décision concernant ces traitements doit alors être prise en accord avec le propriétaire et doit prendre en compte l'animal ainsi que la présentation de son ostéosarcome.

A) Les traitements curatifs

A.1 : Traitement chirurgical

A.1.1 : L'amputation

Lors d'ostéosarcome appendiculaire, l'amputation est très souvent le traitement chirurgical proposé en première intention. Elle permet un contrôle local de la tumeur et une gestion de la douleur liée à la tumeur. Elle est en général très bien tolérée, même par les chiens de grand gabarit et les propriétaires sont la plupart du temps satisfaits de la qualité de vie de leur animal (6,7,83). Il faut cependant garder à l'esprit que ce traitement réalisé seul est le plus souvent uniquement palliatif car il n'empêche pas le développement des métastases (6,84). Il existe également des contre-indications à l'amputation, comme une affection orthopédique ou neurologique grave, ou encore une obésité sévère (6,7,83).

Lorsque l'ostéosarcome touche le membre thoracique, une amputation complète du membre est le plus souvent conseillée. Lors d'une atteinte du membre pelvien, les deux options thérapeutiques sont une désarticulation coxofémorale ou une ostéotomie au niveau du tiers proximal du fémur. Si la lésion fémorale est très proximale ou localisée sur le pelvis, on peut également proposer une hémipelvectomie (6,83,84).

Les complications à la suite de cette chirurgie sont peu fréquentes et comprennent des hémorragies ou encore une infection du site chirurgical. Si une ostéotomie est réalisée trop proche de la tumeur, il y a également un risque de laisser des cellules tumorales. Malgré tout, les récurrences locales sont rares, entre 0,2 et 18 % des cas selon les études (10,85). Il convient également de gérer la douleur post-opératoire avec l'aide d'anti-inflammatoires ou de morphiniques par exemple (83).

A.1.2 : La chirurgie de conservation du membre : « limb-sparing »

Il se peut que l'amputation ne puisse être envisagée dans certains cas : si l'animal présente une pathologie orthopédique ou neurologique comme cité plus haut, ou encore si le propriétaire refuse l'amputation (73).

La chirurgie de conservation du membre s'offre alors comme une alternative. Elle permet d'obtenir un bon contrôle local de la tumeur et une bonne reprise de fonction du membre atteint (7,73,86–88).

Les localisations les plus propices à ce type de chirurgie sont la partie distale du radius et de l'ulna, la scapula, le métacarpe et le métatarse (6,7,83,84).

Plusieurs conditions doivent être respectées pour prétendre être candidat à ce type de chirurgie : l'ostéosarcome doit concerner moins de 50 % de la longueur de l'os à la radiographie, l'atteinte des tissus mous doit être la moins extensive possible (doit faire moins de 360° de circonférence du membre pour permettre la reconstruction), aucune fracture pathologique ne doit être détectée (6,73,83).

Différentes techniques sont utilisées, les plus fréquentes étant les endoprothèses, puis l'allogreffe, la transposition de l'ulna (pour les tumeurs radiales) et les autogreffes avec greffon pasteurisé, autoclavé ou irradié (6,7,89).

Pour l'allogreffe, l'os est prélevé chez un animal sain et est ensuite stérilisé et congelé à moins 70°C dans l'attente d'être utilisé (90,91). Sur le membre atteint d'ostéosarcome, le segment osseux infiltré est excisé en prenant des marges entre deux à cinq centimètres autour de la tumeur (73,88,91) et est remplacé par le greffon. Le greffon est maintenu par des plaques et des vis ainsi que par un ciment contenant entre autres des antibiotiques (6,73,84,88).

L'autogreffe est réalisée techniquement selon le même principe, l'animal malade est son propre donneur : la partie touchée par la tumeur est prélevée et irradiée ou pasteurisée, afin d'éliminer la population tumorale avant d'être utilisée comme greffon (6,88).

La transposition ulnaire permet de prélever l'ulna distale ipsilatérale à la lésion et de l'utiliser comme auto-greffon lors d'une atteinte du radius distal (6).

Les endoprothèses sont une bonne alternative aux greffons car elles ne présentent pas de risques plus importants de complications et ne dépendent pas de la disponibilité d'une banque osseuse ou du matériel permettant la stérilisation de l'autogreffon (6,86).

Le taux de complications est élevé lors de ce type de chirurgie, allant de 31 à 96 % selon les articles (86,88,89,91). Elles apparaissent en général 2 à 3 mois après la chirurgie avec des valeurs allant de 76 à 417 jours post-chirurgie (88,89). Il s'agit d'infections du site chirurgical, de récurrences locales et de défaillances mécaniques.

La complication la plus souvent rencontrée est l'infection du site chirurgical, où entre 13 % et 78 % des chiens sont touchés (73,86,86–89,91). Les germes les plus fréquents sont les Enterococcus, les Escherichia coli, les Pseudomonas, les Staphylococcus (86,89). Différentes hypothèses sont avancées pour expliquer l'origine de cette infection. Il est notamment proposé que la chirurgie mène à la baisse du système immunitaire et à la baisse de perfusion au niveau du site. La faible quantité de tissu couvrant le greffon, une réaction immunitaire ou inflammatoire contre le greffon ou contre le matériel d'ostéosynthèse, la réalisation d'un mauvais bandage ou de la contamination de la plaie en cas de léchage par exemple sont d'autres hypothèses avancées. Le traitement passe par l'administration d'antibiotiques qui permettent le plus souvent de résoudre l'infection. Mais il est parfois nécessaire d'enlever le greffon si ce dernier est la source de l'infection. Cela peut parfois conduire à la décision d'amputer le membre en seconde intention (83).

Les récurrences locales constituent un autre risque important de ce type de chirurgie et sont prises en charge soit par une nouvelle chirurgie conservatrice, soit par amputation (83,91).

A.2 : Chimiothérapie adjuvante

Lors de traitement curatif, la chimiothérapie utilisée est une chimiothérapie par dose maximale tolérée. Les molécules les plus rencontrées sont le cisplatine, le carboplatine et la doxorubicine. Elles sont utilisées seules (monothérapie) ou bien en alternance (36,40,70).

Elles sont utilisées dans la majorité des cas en traitement adjuvant à la chirurgie mais peuvent être utilisées en amont en tant que traitement néoadjuvant (92,93).

Le cisplatine est un analogue du platine agissant comme un inhibiteur de la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) (84,94). La dose couramment utilisée est de 60-70mg/m² en intraveineux (IV) tous les 21 jours et le nombre de cycles varie entre deux et cinq selon les articles. En raison de sa forte néphrotoxicité, l'administration de cisplatine est intégrée à un protocole de diurèse pré, per et post chimiothérapie (6,73,84,92,95-97). La chimiothérapie est en général commencée dans les deux semaines suivant la chirurgie (92,95).

Les effets secondaires possibles sont des vomissements, une leucopénie en particulier une neutropénie, une thrombopénie, une anorexie (73,84,92,97).

Une administration locale par voie intra-artérielle a également été décrite. L'objectif est de tenter une réduction de la taille de la tumeur et de mettre en place un traitement de radiothérapie afin d'avoir un contrôle local. La même dose est utilisée (60-70mg/m²) et une diurèse est débutée en parallèle. Aucune toxicité rénale ou digestive n'est alors observée (98).

Le carboplatine est également un sel de platine agissant comme un inhibiteur de la synthèse de l'ADN. Sa néphrotoxicité est cependant plus faible que celle du cisplatine, ce qui permet de ne pas avoir recours à un protocole de diurèse (6,84). La dose couramment utilisée est de 300mg/m² IV tous les 21 jours pendant quatre ou six cycles (10,36,40,70,84,96,99). La chimiothérapie est en général commencée dans les 7-14 jours suivant la chirurgie (10,40,99,100).

Les effets secondaires rencontrés sont le plus souvent des vomissements, de la diarrhée, une neutropénie, une thrombopénie, de la fatigue ou plus rarement un sepsis (40,99-102).

La doxorubicine est un antibiotique de la famille des anthracyclines (84). La dose couramment utilisée est de 30mg/m² IV tous les 14 ou 21 jours et le nombre de cycles varie entre trois et six selon les articles (10,36,70,84,95,96). Il faut être très vigilant lors de la pose de cathéter et de l'administration de la molécule car une injection péri-veineuse peut mener à une nécrose sévère des tissus (84). De plus, la doxorubicine a également une toxicité cardiaque, proportionnelle à la dose totale utilisée. Un article rapporte des effets néfastes sur

les cardiomyocytes dès la dose de 100mg/m² cumulée sur six semaines (103). Cela montre l'intérêt de surveiller la fonction cardiaque de l'animal au cours du traitement et de contrôler la dose cumulée de doxorubicine qu'il reçoit.

Une administration par voie aérosol de gemcitabine a également montré des résultats sur des tumeurs ayant métastasé, et qui sont alors moins sensibles à la chimiothérapie (104). La gemcitabine agit en bloquant la phase G1 et S du cycle de réplication de l'ADN (105,106). Elle est utilisée normalement par voie intraveineuse sur une période de 20 à 30 minutes pour limiter ses effets toxiques, en particulier toxicité hématologique et rénale (104,106). Cependant, l'administration sous forme d'aérosol permet de limiter cette toxicité et d'avoir un effet sur des ostéosarcomes métastatiques : on observe une nécrose intra-tumorale dans 100 % des cas et 46 % des tumeur présente un taux de nécrose supérieur à 50 % alors que ce sont à la base des tumeurs réagissant peu aux agents de chimiothérapie conventionnels (104). La prescription d'une molécule de chimiothérapie par aérosol présente cependant des limites, liées notamment à l'exposition du personnel vétérinaire à cette molécule lors de son administration, ou encore à l'importance de contrôler la quantité réellement reçue et métabolisée par l'animal (107).

Entre 16 % et 76 % des chiens traités par chimiothérapie présentent des effets secondaires lors de leur traitement (10,15,36,70,106,108). Il est donc important, avant chaque séance, de réaliser des examens cliniques et biologiques afin de savoir si l'animal est apte à recevoir le traitement et s'il le supporte bien. Les examens les plus fréquents sont une biochimie sanguine, en particulier les paramètres rénaux lors d'utilisation de sels de platine, une numération de formule sanguine, en faisant particulièrement attention aux globules blancs et plaquettes car les neutropénies et thrombopénies sont fréquentes. Enfin, il peut être intéressant de réaliser une électrocardiogramme ou même une échocardiographie avant l'administration de doxorubicine qui a une toxicité cardiaque cumulative (84).

A.3 : Radiothérapie stéréotaxique

La radiothérapie consiste à irradier les tissus avec des rayons ionisants causant des dommages de l'ADN. Si l'ADN n'est pas réparé correctement, cela mène à la nécrose ou à l'apoptose de la cellule. Il s'agit donc d'un traitement particulièrement efficace sur les cellule en division, ce qui est fréquemment rencontré au sein d'une tumeur (109,110). Bien que peu accessible, c'est un traitement pouvant être utilisé dans un objectif curatif ou palliatif et en association ou non avec d'autres pratiques thérapeutiques.

Lorsque l'on utilise la radiothérapie dans un but curatif, de hautes doses de radiations sont utilisées pour provoquer une nécrose de la tumeur, soit avant la chirurgie conservatrice pour

réduire la taille de la tumeur, soit lors d'un ostéosarcome non opérable (19,83,111). L'objectif est ici d'avoir un contrôle local de la tumeur et d'augmenter le temps de survie (98,112). La technique utilisant une haute dose de rayons ciblés sur la tumeur en épargnant au mieux les tissus avoisinants est appelée radiographie stéréotaxique ou SRT (6,19,111). La dose utilisée varie entre 10 et 30 grays (Gy) par séance en fonction des protocoles (112,113). Selon les études, on obtient un contrôle local pendant environ six mois, pouvant aller jusqu'à plusieurs années si couplé à un traitement de chimiothérapie (98,113). La radiothérapie présente cependant certains effets secondaires, dont le principal est la fracture pathologique. Dans une publication évaluant le devenir de 123 chiens ayant été traités par radiothérapie stéréotaxique, 41 % ont développé une fracture dans les 106 jours suivant le traitement (114). C'est également un examen cher et très peu accessible en France.

La radiothérapie peut bien sûr être couplée à d'autres traitements, comme la chimiothérapie. Un article montre que les chiens traités par chimiothérapie ont 3,5 fois plus de chance de répondre à la radiothérapie, ce qui pourrait suggérer un effet potentialisant de la radiothérapie (115).

Les complications liées à la radiothérapie sont soit aiguës, et apparaissent au cours ou jusqu'à quelques semaines après le traitement, soit plus chroniques et peuvent survenir six mois voir quelques années plus tard (110). Les effets rapportés sont : fracture pathologique au niveau de l'os irradié comme décrit précédemment, un mauvais maintien des plaques et des vis mises en place, une infection osseuse, une alopecie ou un érythème cutané, une desquamation cutanée, un œdème local. Des récurrences locales peuvent également être observées (7,110–113,115,116).

A.4 : Traitement chirurgical des métastases à distance : la métastasectomie

Chez les chiens souffrant d'ostéosarcome, la cause principale de décès est liée à la présence de métastases, en particulier pulmonaires. Par ailleurs, ces métastases ont une réponse faible au traitement par chimiothérapie (84,117–119). Il peut donc être intéressant de réaliser un retrait chirurgical de ces métastases sur les chiens chez lesquelles elles sont décelées : cette opération est appelée métastasectomie, les métastasectomies pulmonaires étant les plus fréquentes.

Les conditions d'éligibilité à cette chirurgie sont une tumeur primaire contrôlée (rémission d'au moins six mois), moins de trois nodules visibles à l'examen d'imagerie, un temps de doublement des lésions supérieur à 30 jours (87,120).

Il est important d'évaluer le nombre ainsi que la localisation des nodules pulmonaires afin de pouvoir planifier au mieux la chirurgie. Cependant, la radiographie, qui est l'examen le plus

simple, le plus accessible et le moins cher, sous-estime souvent le nombre de nodules présents : une étude montre que 33 % des chiens ont plus de lésions trouvées lors de la chirurgie qu'à l'examen radiographique (121). De plus, il est plus difficile de bien localiser les nodules au sein du parenchyme pulmonaire simplement avec des radiographies du thorax. Le scanner, plus sensible, est donc l'examen de choix pour établir l'indication de métastasectomie pulmonaire (22,77).

L'abord chirurgical peut être réalisé par thoracotomie latérale ou sternotomie médiane. Cette dernière technique est privilégiée, lors d'atteinte bilatérale du poumon (121). Une lobectomie complète ou partielle est pratiquée en fonction du nombre de nodules et de leur distribution dans le parenchyme pulmonaire (120,121). Lors de nodules localisés au niveau du foie et de la rate, une lobectomie ou splénectomie partielle ou totale peut également être exécutée (122).

L'opération est en général bien tolérée avec peu de morbidité post-opératoire et une mortalité per-opératoire nulle. Même si 14 % des chiens présentent des récurrences après retrait de leur(s) nodule(s) pulmonaire(s) (121,122), il s'agit d'un acte permettant d'obtenir un bénéfice significatif sur la survie des animaux.

B) Les traitements palliatifs

B.1 : Chimiothérapie métronomique

La chimiothérapie métronomique consiste en l'administration continue d'une faible dose d'un agent cytotoxique. La chimiothérapie métronomique agit préférentiellement sur le micro-environnement tumoral plutôt que sur la tumeur en elle-même. On peut alors observer des bénéfices cliniques mais avec moins d'effets secondaires. L'objectif est ici de contrôler la maladie sans chercher à l'éradiquer et de préserver une qualité de vie acceptable pour l'animal (111,123,124).

Le cyclophosphamide est un agent alkylant (111). Utilisé à dose métronomique, il a pour effet de réduire le nombre de lymphocytes T régulateurs (Treg) CD4+ et de diminuer la néoangiogenèse tumorale (99). La dose utilisée varie entre 10 et 25mg/m² per os (PO) tous les jours (99,100,123).

Les effets secondaires les plus rencontrés sont une cystite hémorragique stérile (entre 22 % et 58 % des cas), des vomissements, de la fatigue (100,124). Le risque de cystite hémorragique peut être réduit par utilisation de furosémide dans le protocole de soins (125)

Le chlorambucil, bien que moins fréquemment utilisé, peut être proposé à la place du cyclophosphamide, notamment chez les chiens ayant développé une cystite hémorragique stérile (100). Sa dose est de 4 à 8mg/ m² PO tous les jours (99,100).

B.2 : Radiothérapie hypofractionnée

La radiothérapie peut également être utilisée comme traitement palliatif. L'objectif est alors une réduction de la douleur et donc de la boiterie et une amélioration de la qualité de vie du chien (7,84,112,116). Les doses utilisées étant plus faibles, les effets secondaires sont plus rares (7). La technique utilisant un rayonnement moins puissant mais couvrant un plus grand volume est appelée radiothérapie hypofractionnée ou RTHC (Radiothérapie hypofractionnée conventionnelle) (112).

La dose utilisée varie entre 6 et 10 Gy par séance selon les articles (112,115,116).

Bien qu'étant une thérapie moins agressive, la radiothérapie palliative montre de bons résultats, à savoir jusqu'à 74 % d'amélioration de la boiterie observée pendant environ deux mois avec un effet pouvant atteindre un an et demi (115,116).

Une autre utilisation de la radiothérapie décrite est l'irradiation des poumons dans le but de lutter contre les métastases pulmonaires lors d'ostéosarcome appendiculaire métastatique (102). Bien que l'effet bénéfique par rapport aux chiens ne recevant pas de radiothérapie n'ait pas été montré, le traitement (1,75 Gy pendant dix jours) est bien toléré et les animaux ne présentent pas d'effets secondaires attribuables à leur radiothérapie. Des signes de fibrose du poumon sont détectés lors des autopsies mais sont sans répercussion clinique.

B.3 : Autres perspectives de traitement

B.3.1 : L'immunothérapie

On remarque qu'à la suite d'une chirurgie de conservation du membre, les chiens développant une infection ont une survie plus importante que le reste (partie plus détaillée dans les facteurs pronostiques). Cela pourrait suggérer l'importance du système immunitaire dans la lutte contre les cellules tumorales et justifie ainsi la recherche de nouveaux traitements appartenant à l'immunothérapie.

Une première étude a évalué l'intérêt d'un auto-vaccin fabriqué à partir de cellules cancéreuses. Les chiens de l'étude, atteints d'ostéosarcome appendiculaire, sont tout d'abord amputés puis, un vaccin créé à partir de tissu issu de la pièce d'exérèse est administré au chien malade. On réalise ensuite une leucaphérèse sur un prélèvement sanguin afin de récolter

notamment les lymphocytes et monocytes. Ces derniers sont activés ex-vivo et injectés à l'animal, suivi d'une administration d'interleukine 2 humaine recombinée. Ce traitement est relativement bien toléré car les effets secondaires sont de bas grade et transitoires. De plus, dans cette étude, les chiens traités par ce processus ont une survie plus longue que les chiens traités seulement par amputation (126).

Une autre étude décrit les effets d'un vaccin recombiné dirigé contre une protéine de type récepteur à activité tyrosine kinase (RTK) (127), l'human epidermal growth factor receptor 2 (HER2/neu). HER2 est exprimé dans 40 % des ostéosarcomes canins et est lié à une baisse de réponse de la tumeur à la chimiothérapie ainsi qu'à un taux élevé de métastases et à une survie réduite (128,129).

Le vaccin utilisé dans cette étude, nommé ADXS31-164, est un vaccin recombinant utilisant une souche atténuée de la bactérie *Listeria monocytogene* comme vecteur, et exprimant HER2/neu. Il induit donc une immunité spécifique dirigée contre la protéine HER2/neu. Ce vaccin est injecté par voie intraveineuse aux chiens de l'étude toutes les trois semaines pour un total de trois injections. Les effets secondaires sont bénins et transitoires, comprenant une légère fièvre, des nausées et vomissements, une élévation transitoire des neutrophiles et des globules rouges ainsi qu'une diminution des lymphocytes et des plaquettes 24 heures après l'injection. En plus d'être bien toléré, le vaccin semble augmenter la survie et rallonger l'intervalle de rémission chez les animaux traités.

Enfin, plusieurs articles s'intéressent à l'utilisation d'un liposome contenant le muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine, appelé L-MTP-PE. Il est composé d'un dérivé du muramyldipeptide qui est un peptidoglycane constituant la paroi bactérienne, commun aux bactéries de Gram positif et négatif (130).

Ce liposome augmente la production de certaines interleukines et facteurs de nécrose tumorale liés à l'activation de l'activité tumoricide des monocytes (131). Chez les souris, il prévient notamment la transformation des cellules tumorales en métastases pulmonaires (132). Chez le chien, il peut être utilisé à la dose de 2mg/m² en IV lente sur cinq à huit minutes deux fois par semaine pendant huit semaines. Il est très bien toléré (on observe seulement une faible élévation transitoire de la température) et permet d'obtenir une survie plus longue par rapport aux chiens traités avec un placebo (133).

B.3.2 : Thérapie ciblée

B.3.2.i : Les inhibiteurs de récepteurs à activité tyrosine kinase (TKis)

Les RTKs jouent un rôle important dans la prolifération cellulaire. Dans certains cancers, on observe un signal aberrant de ces récepteurs. De plus, ils peuvent avoir un rôle dans la progression de la tumeur primaire et dans la formation de métastases car ils participent au phénomène d'angiogenèse (134). Les kinases comme HER2, EGFR, MET ou encore cKIT sont souvent surexprimées dans les ostéosarcomes (135), ce qui font d'elles des cibles potentielles.

Le masitinibe est un inhibiteur de RTKs très sélectif, agissant notamment sur le platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) et c-KIT (136). Il est disposé à être utilisé dans le traitement des mastocytomes canins (137). Son mode d'action n'est pas encore parfaitement élucidé, il pourrait également avoir un effet via d'autres mécanismes (134). In vitro, il permet de réduire la viabilité et de déclencher l'apoptose chez des lignées cellulaires issues d'ostéosarcomes canins. Cet effet est temps et dose dépendant (134). Il permet également d'augmenter la sensibilité des lignées cellulaires à la gemcitabine, pouvant multiplier cette sensibilité par 18 (136). Cependant, ces résultats sont obtenus in vitro et aucune étude clinique n'a encore été réalisée chez le chien, son efficacité in vivo n'est donc pas démontrée.

Le tocéranibe (PALLADIA ND) est un inhibiteur de plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinase comme le vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), en général associé à la malignité et à un mauvais pronostic, PDGFR ou c-KIT (138,139). Il dispose également d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des mastocytomes canins (99). Il peut être utilisé à une dose entre 2,3 et 3,25mg/kg PO trois jours dans la semaine (99,100,138–140), 3,25mg/kg étant la dose maximale tolérée (139).

Dans une étude comprenant des cas d'ostéosarcomes canins avec évidence de métastases pulmonaires, pris en charge par chirurgie et chimiothérapie adjuvante avec ajout de tocéranibe au traitement, on observe une stabilité de la maladie dans 43 % des cas pouvant durer jusqu'à six mois et présente même une réponse partielle dans 4 % des cas (139). Cependant, les chiens ayant reçu un autre traitement que le tocéranibe, il est difficile d'évaluer le rôle de ce dernier dans les résultats obtenus. De plus, dans un autre écrit plus récent incluant également des chiens ayant déjà été amputés et étant traités avec du carboplatine, du cyclophosphamide et du piroxicam, l'ajout de tocéranibe ne montre pas de bénéfice significatif sur la survie (99). L'effet du tocéranibe lors d'ostéosarcome canin n'est donc pas réellement mis en évidence, en particulier lorsqu'il est utilisé en parallèle du traitement standard, à savoir la chirurgie et une chimiothérapie adjuvante.

Les effets secondaires pouvant être rencontrés sont diarrhée, vomissements, perte de poids, fatigue, neutropénie, thrombopénie, anémie ou encore élévation des PAL et des transaminases (ALAT) (99,138–140).

D'autres TKis comme le Ro-31-8220, la 5-iodotubercidine, le BAY 11-7082 ou un analogue de l'erbstatine ont également montré des effets in vitro en réduisant la viabilité des deux lignées cellulaires issues d'ostéosarcomes et de deux lignées cellulaires issues de métastases d'ostéosarcome (135).

B.3.2.ii : Les bisphosphonates

Les bisphosphonates sont des analogues de pyrophosphates utilisés en traitement palliatif de l'ostéosarcome canin notamment pour leur effet inhibiteur de la résorption osseuse (141,142).

En médecine humaine, ils participent au traitement de l'ostéoporose, de la douleur osseuse associée à la présence de métastases, de la maladie de Paget et de l'hypercalcémie maligne. En médecine vétérinaire, ils sont utilisés pour le traitement des cancers osseux primaires (comme l'ostéosarcome) et métastatiques ainsi que contre l'hypercalcémie maligne (141).

En ce qui concerne leur mécanisme d'action lors d'ostéosarcome, ils semblent avoir des effets sur les ostéoclastes, inhibant ainsi la résorption osseuse, mais aussi un effet direct sur la tumeur en induisant l'apoptose des cellules et en inhibant l'angiogenèse notamment (141,143,144).

L'alendronate est un bisphosphonate de deuxième génération (145).

Il permet de diminuer la viabilité de cellules issues d'ostéosarcomes et de métastases in vitro avec un effet temps et dose dépendant. La viabilité baisse jusqu'à atteindre 35 % pour les cellules d'ostéosarcomes et 50 % pour les cellules métastatiques (144,145).

Il peut être utilisé à la dose de 0,25mg/kg par voie orale (146).

Le pamidronate est également un bisphosphonate de deuxième génération (147).

In vitro, il permet, lorsqu'il est associé avec de la radiothérapie ou utilisé seul, la réduction de la viabilité et de la survie de lignées cellulaires issues de métastases avec un effet temps et concentration dépendant (143,148). Il permet également in vivo de réduire la douleur chez 28 à 40 % des chiens pendant une durée d'au moins quatre mois (149,150), mais il est cependant difficile de savoir la part d'effet attribuable au pamidronate car des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont souvent utilisés en parallèle.

Il peut être utilisé à la dose de 1 à 2mg/kg dilué dans du NaCl par voie intraveineuse sur deux heures tous les trois à quatre semaines (96,100,149,150).

Le zolédronate est un bisphosphonate de troisième génération et est la plus puissante des trois molécules présentées (142,147).

In vitro, il permet, lorsqu'il est associé avec de la radiothérapie, la réduction de la viabilité et de la survie de lignées cellulaires issues d'ostéosarcome primaire et de métastases (144,148).

In vivo, on observe une amélioration de la boiterie, voir même une fonction normale du

membre après 45 jours de traitement. L'effet est assez stable et peut durer jusqu'à 16 mois mais comme il s'agit d'un traitement palliatif, si la tumeur est toujours présente, elle continue de croître (151).

Il peut être utilisé à la dose de 0,07 à 0,25mg/kg dilué dans du NaCl par voie intraveineuse sur quinze minutes tous les quatre semaines (151).

Les effets secondaires rencontrés lors de l'utilisation de bisphosphonates sont : une irritation du système digestif, une toxicité rénale, des déséquilibres électrolytiques. Les molécules issues de nouvelles générations présentent moins d'effets secondaires (141,149). A trop haute dose, on peut observer un effet « frozen bone » où le remaniement et la réparation osseux sont inhibés, rendant l'os plus fragile et plus propice à développer des fractures par exemple (141).

Bien que leur utilisation semble parfois montrer des bénéfices, certaines études semblent décrire un effet plus mitigé. Un écrit montre par exemple que, chez les animaux traités avec de la radiothérapie et de la chimiothérapie, l'ajout de pamidronate provoque un effet négatif sur la survie de l'animal (96). Un autre article montre que l'utilisation de bisphosphonates couplé à la radiothérapie ne diminue la viabilité et la survie de cellules cancéreuses que sur la lignée issue de métastases pulmonaires, et non issue d'un ostéosarcome primaire (148).

B.3.2.iii : Les anti-inflammatoires anti COX-2 et prise en charge de la douleur

La cyclooxygénase 2 (COX-2) est un isoforme inductible de la cyclooxygénase. Elle est exprimée dans des organes comme le rein ou le cerveau mais est à un niveau bas ou même indétectable dans le reste des tissus de l'organisme, sauf en cas de signaux inflammatoires (152). Des études se sont intéressées à son rôle de biomarqueur tumoral, notamment ici dans le cas d'ostéosarcomes : il semble que 77 % des ostéosarcomes de l'étude expriment COX-2 (153). Cela suggère que les anti-inflammatoires, spécifiquement les anti-COX-2, peuvent avoir un effet antitumoral en plus de pouvoir traiter la douleur.

Des études réalisées chez des souris montrent que l'utilisation aigüe d'anti-COX-2 permet une diminution de la douleur et une utilisation chronique permet en plus une diminution de la taille de la tumeur ainsi qu'une baisse de la synthèse d'ostéoclastes et de l'ostéolyse de 50 % (154).

Lors de l'utilisation d'AINS, il faut bien sûr contrôler la fonction rénale et passer sur une autre classe d'anti-douleur si cette dernière est altérée.

D'autres molécules peuvent alors être utilisées pour traiter la douleur et ainsi garantir un niveau de vie acceptable pour l'animal. On retrouve la prednisolone, les morphiniques et les patchs de fentanyl (84).

II : Les facteurs pronostiques de l'ostéosarcome canin

L'ostéosarcome est une tumeur au pronostic assez sombre et l'animal décède dans la majorité des cas à cause du développement de métastases à distance. La survie du chien est cependant dépendante de plusieurs facteurs que nous allons étudier ici. Il peut s'agir de facteurs liés à l'animal, à la tumeur ou encore au traitement mis en place, et sont importants à considérer lors de la prise en charge d'un ostéosarcome.

Les différents indicateurs utilisés pour évaluer la valeur pronostique sont l'intervalle sans progression (ISP) qui correspond à l'intervalle entre le diagnostic et la progression de la maladie (métastases, récurrence locale...), la survie totale (ST) qui correspond à l'intervalle entre le diagnostic et la mort de l'animal, les médianes de ces deux paramètres ainsi que les taux de survie à un et deux ans.

1) Le pronostic selon des critères intrinsèques à l'animal

A) L'âge de l'animal

Bien que certains articles ne montrent pas l'impact de l'âge de l'animal sur la survie (40,70,155–157), il semble cependant que ce soit un critère à prendre en compte lors de l'évaluation du pronostic.

En effet, il semble que plus l'âge de l'animal est élevé, plus le pronostic est mauvais (10,93,158–161). Cependant, il faut garder en tête qu'il existe très probablement un biais dans ces études, lié au fait que les propriétaires sont plus enclins à prendre une décision d'euthanasie lorsque leur animal est âgé.

D'autre part, un autre intervalle d'âge est également rapporté, même s'il est moins fréquemment rencontré. Ainsi, les chiens entre sept et dix ans auraient un meilleur pronostic que les chiens plus jeunes ou plus vieux (76). Néanmoins, cette donnée n'a été mise en évidence que dans un seul article et il est possible une fois encore qu'il y ait un biais, notamment lié à la répartition de l'âge des animaux de l'étude : les chiens de 7 à 9 ans étant les plus touchés, ils seront probablement sur-représentés par rapport aux autres tranches d'âge.

B) La race de l'animal

La littérature ne met pas en évidence un impact de la race de l'animal sur l'ISP ou la survie (36,40,114,156,158). Il semblerait cependant que les chiens de race pure ait un plus mauvais pronostic que les croisés (10,72).

Dans une étude n'incluant que les chiens de petites races, la survie semble plus longue que celles communément rapportées dans la littérature, avec une survie médiane de 415 jours,

un taux de survie à un an de 58 % et un taux de survie à deux ans de 33 % pour les animaux traités par chirurgie et chimiothérapie (41). Ceci pourrait être dû au fait que les ostéosarcomes touchant les petites races sont moins agressifs biologiquement.

Il faut cependant garder en tête que la race est liée au poids et que ce dernier est considéré comme facteur pronostique (voir partie correspondante).

C) Le sexe et le statut reproducteur de l'animal

Malgré une possible surexposition des mâles comme décrits dans la partie épidémiologie, le sexe ne semble pas avoir d'importance lorsque l'on considère l'ISP et la ST (40,41,63,68,70,91,155,156,158).

De même, la littérature ne semble pas affirmer que le statut reproducteur soit un facteur pronostique (158).

D) Les antécédents ostéoarticulaires concernant le membre atteint

Un des antécédents ostéoarticulaires le plus courant chez le chien est la rupture des ligaments croisés, nécessitant la plupart du temps une chirurgie de type ostéotomie de nivellement du plateau tibial (TPLO). Cependant, le développement d'un ostéosarcome au niveau d'un ancien site de TPLO reste rare : la fréquence est évaluée de 10,2 à 30,4 cas pour 10 000 contre 37,5 à 42,6 cas pour 10 000 pour les ostéosarcomes affectant d'autres sites (162). La fréquence était très basse, il est difficile de réunir assez de cas pour étudier l'impact pronostique d'une ancienne TPLO.

Dans une étude suivant des chiens développant un ostéosarcome du tibia proximal à la suite d'une TPLO, la ST calculée lors d'un traitement standard (chirurgie puis chimiothérapie) est de 313 jours (163). Ce résultat est comparable avec ceux retrouvés chez les chiens développant des ostéosarcomes à d'autres sites, ce qui laisse penser que la réalisation d'une ancienne TPLO n'a pas d'impact sur le pronostic.

Un autre antécédent ostéoarticulaire possible est la fracture. Ici encore, l'incidence d'ostéosarcome localisés sur le même segment osseux qu'une ancienne fracture est extrêmement faible (0,08 %), il est donc difficile de spéculer sur une différence de pronostic sur ces chiens (164).

E) Le poids de l'animal

Le poids semble avoir une valeur pronostique dans bon nombre d'articles. Ainsi, un poids élevé est associé à un plus mauvais pronostic. Cependant, c'est un paramètre qui est étudié de différentes façons selon les études.

Certaines études séparent les chiens en plusieurs groupes dont la survie est significativement différente (40,165). Par exemple, une différence significative sur la survie est observée lorsque l'on sépare les chiens entre ceux au poids inférieur à 40 kilos et ceux au poids supérieur à 40 kilos (40).

D'autres articles démontrent plutôt une tendance inverse entre le poids et la survie sans donner un poids à partir duquel le pronostic est significativement différent (10,11,158,166).

Chez les chiens de petite race, le résultat est différent : dans une étude comprenant seulement des chiens pesant moins de 15 kilos, le poids n'a pas d'impact sur la progression et sur la survie à l'analyse multivariée lorsque les différents groupes de traitement sont pris en compte (41).

La variation du poids de l'animal durant la maladie peut également être pronostique : les chiens gagnant plus de 10 % de leur poids d'origine entre le diagnostic et la mort ont une rémission et survie plus longue que les chiens gagnant ou perdant moins de 10 % de leur poids d'origine (167).

2) Le pronostic selon les données clinicopathologiques

A) La localisation de la tumeur

La majorité des études s'entendent sur le fait que les tumeurs touchant l'humérus proximal sont de plus mauvais pronostic. Ainsi, les chiens développant un ostéosarcome au niveau de l'humérus proximal ont une période de rémission et une survie plus basse par rapport aux autres localisations du squelette appendiculaire (10,11,40,68,75,84,93,106,112,157).

Le pronostic est également mauvais quand la tumeur touche la scapula : la prévalence de métastases est plus élevée et le risque de décès multiplié par 2,8 par rapport aux tumeurs touchant d'autres os plats (30,166). De même, la prévalence de métastases est importante lors d'une atteinte costale (166).

Une étude s'intéressant aux ostéosarcomes touchant les doigts ainsi que le métatarse ou le métacarpe semble montrer que le pronostic est meilleur par rapport à d'autres localisation du squelette appendiculaire, avec un ISP de 377 jours et une ST de 687 jours (33).

B) La présence de métastases

Les métastases étant la cause principale de décès dans les cas d'ostéosarcome, il est logique que leur présence soit un facteur pronostique négatif (11,138,140,168). De plus, l'ajout d'une chimiothérapie lors de la détection de métastases ne semble pas toujours améliorer le pronostic (156,169).

Cependant, il arrive de retrouver des survies proches de celles des chiens ne présentant pas de métastases au moment du diagnostic, en particulier lorsque la métastectomie et des traitements adjuvants sont mis en place pour lutter contre ces métastases (121,122).

La localisation des métastases a également son importance mais les études sont plutôt mitigées sur le sujet.

Dans certains cas, les métastases osseuses ont un meilleur pronostic que les métastases pulmonaires, lymphatiques ou atteignant d'autres localisations (168,170).

Dans d'autres, ce sont les métastases pulmonaires qui ont meilleur pronostic : la survie est alors de 1,9 à 3 fois meilleure que lors d'autres localisations (122).

Des métastases localisées au niveau des nœuds lymphatiques sont également de mauvais pronostic : les individus développant ce type de métastases ont un ISP de 48 jours et une ST de 59 jours contre un ISP de 238 jours et une ST de 318 jours chez les chiens n'en présentant pas (75).

C) Le dosage des PAL

Chez l'Homme, il est reconnu qu'une valeur des PAL supérieure aux valeurs usuelles est associée à un plus mauvais pronostic (171,172).

Concernant l'ostéosarcome canin, certaines études n'ont pas mis en évidence de différence significative sur la rémission et la survie selon le dosage des PAL (41,68,70,156,173). Des recherches réalisées in vitro montrent qu'il n'y a pas de différence en termes de prolifération, de migration, d'invasion et de chimiosensibilité entre les cellules d'ostéosarcomes issus de chiens ayant des PAL dans les valeurs usuelles et ceux ayant des PAL augmentées (174).

Il semble cependant que ce paramètre ait une certaine valeur pronostique dans bon nombre de cas. En effet, il est souvent démontré qu'une valeur des PAL plus haute que la normale est associée à un plus mauvais pronostic que les chiens chez lesquels le dosage est dans les normes (10,11,30,36,37,39,66,75,93,122,157,158). Le dosage des phosphatases alcalines peut également être réalisé directement à partir du tissu tumoral et un taux élevé est également de mauvais pronostic (175).

Le lien entre les PAL et le pronostic de l'ostéosarcome n'a pas encore été démontré.

L'isoforme osseuse des PAL (PALO) semble cependant être reliée à la taille de la tumeur : plus la valeur des PALO est élevée, et donc plus la valeur des PAL est élevée car il y a une corrélation entre les PAL totales et les PALO (39), plus la taille de la tumeur est importante (38). Ainsi, il est possible que ce soit la taille de la tumeur qui soit pronostique et donc indirectement, le dosage des PAL peut l'être également.

Finalement, on peut considérer les PAL comme facteur pronostique de l'ostéosarcome canin. Il faut cependant garder en tête que la valeur de ce paramètre n'est pas spécifique de l'ostéosarcome et que cette valeur peut être influencée par la taille de la tumeur. Dans le cadre d'une étude, il est alors intéressant de s'intéresser à ce dosage car il est assez rare d'avoir accès à la taille de la tumeur primaire. Les PAL peuvent être alors le reflet de cette taille. Dans le cadre du choix du traitement pour un animal donné, la valeur des PAL n'influence pas vraiment le choix du plan thérapeutique, ce paramètre est donc moins utile en ce qui concerne la prise en charge d'un ostéosarcome canin.

D) Les caractéristiques histologiques de la tumeur

Concernant l'importance du grade histologique sur le pronostic des ostéosarcomes canins, la littérature est plus équivoque.

Certaines études semblent montrer que le grade n'a pas de valeur pronostique (16,36,63,168). D'autres rapportent pourtant que le grade histologique peut être associé au pronostic.

La différence sur la survie devient notamment significative lorsque l'on compare les ostéosarcomes de grade un et deux à ceux de grade trois : les animaux atteints d'une tumeur de grade trois ont un plus mauvais pronostic (66,68,176).

Le nombre de mitoses est également connu comme étant un potentiel facteur pronostique, ainsi que la présence d'embolies vasculaires : plus l'index mitotique est élevé, plus le pronostic est sombre, et les embolies vasculaires sont également de mauvais pronostic (66,68,156). Cependant, ces études n'indiquent pas forcément un seuil d'index mitotique à partir duquel le pronostic devient mauvais, excepté un article qui différencie les tumeurs à index mitotique inférieur à cinq figures de mitoses sur trois champs et celles à index mitotique supérieur ou égal à cinq (156).

Deux études montrent également l'influence du sous-type d'ostéosarcome sur le pronostic : les chiens présentant le sous-type fibroblastique survivent significativement plus longtemps que ceux développant les autres sous-types (63). Les sous-types chondroblastiques et télangiectasiques sont par ailleurs associés à un mauvais pronostic (63,168).

Cependant, ce constat n'est pas retrouvé dans d'autres articles (16,66,68,176), la valeur pronostique du sous-type d'ostéosarcome est donc plutôt faible.

3) Le pronostic selon le traitement mis en place

A) Les traitements à visée curative

A.1 : La chirurgie associée à une chimiothérapie

La chirurgie (amputation ou « limb-sparing ») associée à une chimiothérapie adjuvante sont considérées comme le traitement standard lors d'ostéosarcome.

Ce traitement permet d'obtenir un ISP médian compris entre 180 et 471 jours ainsi qu'une ST médiane entre 262 et 540 jours. La survie à un an est entre 29 % et 69 % et celle à deux ans entre 11 % et 35 % (9,10,15,36,40,41,68,70,73,89,92,93,95,100,106,108,155,158,165,169,173,177,178). Les études comparatives montrent alors que l'ajout de la chimiothérapie permet d'avoir une rémission et une survie plus longues que lorsque l'amputation est réalisée seule (voir partie correspondante).

Le type de chimiothérapie mis en place est aussi un critère à prendre en compte. Les études se sont intéressées au protocole (molécule choisie, dose et nombre de séances au total) permettant la meilleure survie.

Le carboplatine étant de plus en plus utilisé et ayant moins d'effets néphrotoxiques que le cisplatine, nous sommes en droit de nous demander si les protocoles à base de carboplatine permettent une survie plus longue. La plupart des études semblent cependant montrer que le choix entre carboplatine, cisplatine et même doxorubicine ne semble pas avoir d'impact significatif sur le pronostic (10,33,37,158).

A l'inverse, un autre papier montre la supériorité d'un traitement à base de carboplatine seul : le carboplatine employé seul donnerait un ISP et une survie à un et deux ans plus importants que s'il était employé en alternance avec la doxorubicine, la ST étant la même dans les deux protocoles (15).

Si on s'intéresse au nombre de séances le plus efficace, cela dépend des études : certaines préconisent au moins trois séances (75), d'autres ne mettent pas en évidence de différence entre quatre séances et six séances ou plus (156).

Un autre critère qui a été étudié par certaines études est l'intervalle de temps entre la chirurgie et le début de la chimiothérapie, ou même l'utilisation néoadjuvante de la chimiothérapie. Les résultats sont assez mitigés : alors que certains articles ne montrent pas d'impact sur la survie de ce paramètre (39,92,93,106,156,178), une étude a mis en évidence un ISP et une ST significativement plus longs lorsque la chimiothérapie est débutée cinq jours ou moins après la chirurgie. De plus, à partir de quatre semaines post-chirurgie, le pronostic des chiens traités seulement par amputation et ceux traités par amputation et chimiothérapie devient similaire (108), ce qui suggère que plus tôt est débutée la chimiothérapie, meilleur

sera le pronostic. Cependant, on peut également trouver l'information inverse dans la littérature, à savoir qu'il vaut mieux attendre avant de débiter le traitement : ainsi, les chiens commençant la chimiothérapie plus de 14 jours après la chirurgie ont une période de rémission plus longue (169).

L'ajout d'une chimiothérapie métronomique à base de cyclophosphamide après une chimiothérapie à dose maximale tolérée ne semble pas rallonger l'ISP et la ST de manière significative (99,100).

Lorsqu'il est utilisé seul en traitement palliatif (avec ou non des AINS), même si l'on observe une augmentation de la qualité de vie avec une réponse complète de 7 % et une maladie stable dans 33 % des cas, la ST n'est que de 102 jours (123).

A.2 : Le cas particulier de la chirurgie de conservation du membre

On n'observe pas de différence de pronostic entre les chiens traités par amputation et les chiens traités par chirurgie de conservation du membre lorsqu'un traitement de chimiothérapie est employé en parallèle (16,83,86,88,91,165,179,180). Cependant, une chirurgie réalisée en marges non saines est associée à un pronostic plus sombre (91).

Comme dit précédemment dans la partie sur les chirurgies conservatrices, les infections sont une complication fréquente.

Cependant, le développement d'une infection au niveau du site chirurgical est de bon pronostic : les chiens développant une infection survivent plus longtemps (29,83,89,165).

De plus, une étude montre que les chiens subissant une amputation à la suite d'une infection du site chirurgical ont une meilleure ST et des meilleures survies à un, deux et trois ans que les chiens n'ayant pas eu d'amputation (89).

Lors de récurrences locales, si la prise en charge consiste en une amputation ou en une deuxième chirurgie conservatrice, la survie est la même que pour les individus ne développant pas de récurrence (83).

Le lien entre une infection post-opératoire et une survie prolongée n'a pas encore été élucidé, cependant on pense que cela est dû à une stimulation du système immunitaire qui exerce une activité antitumorale (165).

A.3 : La radiothérapie stéréotaxique

La radiothérapie utilisée en tant que traitement curatif en association ou non avec de la chimiothérapie permet un contrôle local médian de la tumeur d'environ 202 jours. La ST est comprise entre 209 et 344 jours (72,113,181), ce qui est comparable aux résultats retrouvés chez les chiens traités par chirurgie et chimiothérapie adjuvante.

Ainsi, la radiothérapie type SRT, utilisée en curatif, donne un meilleur pronostic que la radiothérapie type RTHC, utilisée en palliatif (112), qui sera décrit dans la partie correspondante. La dose totale de rayons peut être pronostique (112) ou non (96,113,116).

A.4 : L'intérêt de la métastasectomie

Lors de la détection de métastases, la métastasectomie permet de rallonger la rémission, permettant d'obtenir un ISP plus long par rapport aux chiens n'étant pas opérés.

La survie est également meilleure, avec une ST trois fois plus élevée chez les chiens opérés (122).

Lorsque la chirurgie est couplée à des traitements adjuvants, on retrouve un ISP d'environ 264 jours, une ST de 487 jours et des survies à un et deux ans de 70 % et 30 % respectivement (121) ce qui est comparable et même favorable par rapport à des chiens n'ayant pas de métastases détectées et ayant reçu le traitement standard de l'ostéosarcome.

La survie est plus importante lorsque moins de trois nodules sont enlevés lors de la chirurgie et lorsque la période de rémission est supérieure à 300 jours (121).

B) Les traitements à visée palliative

B.1 : La chirurgie seule

L'amputation réalisée seule n'est qu'un traitement palliatif et on observe rapidement une progression de la maladie menant souvent à la mort de l'animal. Avec ce traitement, l'ISP est d'environ 160 jours et la ST entre 60 et 175 jours. Le taux de survie à un an est entre 11 % et 21% et celui à deux ans entre 0 % et 4 % (16,92,95,182).

B.2 : La radiothérapie hypofractionnée

Lorsque la radiothérapie est utilisée en tant que traitement palliatif, les survies sont plus basses, avec une ST comprise entre 79 et 313 jours (72,115,116,183). L'ajout d'un traitement adjuvant, type chimiothérapie ou immunothérapie n'a pas forcément montré de résultat définitif : dans certains cas, cela n'augmente pas la survie (96,116,183) bien que dans un article, l'ajout de chimiothérapie permet une meilleure et plus longue réponse à la

radiothérapie (115). En effet, l'utilisation d'un agent de chimiothérapie permet d'avoir un effet cytotoxique limitant la progression de la tumeur primaire et retardant l'apparition de métastases, ce qui participe au confort de vie de l'animal. Cependant, la tumeur n'étant pas traitée directement (par chirurgie ou par radiothérapie stéréotaxique), la maladie finira forcément par progresser ce qui limite la survie des animaux.

B.3 : L'intérêt du rajout de bisphosphonates au traitement

Les bisphosphonates sont encore peu utilisés en médecine vétérinaire, il est donc difficile, avec si peu de recul, d'évaluer leur importance pronostique lors d'ostéosarcome. Ils sont souvent utilisés dans une option de traitement palliatif, la plupart du temps en parallèle d'un traitement par radiothérapie.

Une évaluation de l'efficacité de l'injection intraveineuse de pamidronate montre que quatre chiens sur les dix atteints d'ostéosarcome répondent au traitement avec une diminution palliative de la douleur. Cependant, une partie de la population de l'étude a également reçu d'autres soins, comme une corticothérapie, radiothérapie ou chimiothérapie, il est donc difficile d'évaluer la part de la réponse clinique attribuable au pamidronate (149). Dans un autre article, les chiens répondant au traitement au pamidronate semblent avoir une survie plus importante que ceux ne répondant pas au traitement, avec une survie médiane de 251 jours. Seulement, cela ne concerne que 12 chiens sur les 43 de l'étude (150). A l'inverse, dans un article, l'ajout de pamidronate au traitement peut cependant affecter négativement la survie. Là encore, les bisphosphonates ne sont pas utilisés seuls mais sont intégrés à un protocole comprenant de la radiothérapie et/ou de la chimiothérapie (96).

C) Les traitements innovants

C.1 : L'immunothérapie

L'étude réalisée sur l'auto-vaccin préparé à partir de cellules cancéreuses montre de bons résultats : l'ISP est de 213 jours, la ST de 415 jours et les survies à un et deux ans de 60 % et 36 % respectivement (126). Ces résultats sont meilleurs que ceux obtenus par amputation seule et comparables à un protocole de chirurgie associée à de la chimiothérapie adjuvante. Cependant, le nombre faible de cas disponibles pour l'étude (14 chiens) rend ces résultats difficilement interprétables.

Le vaccin ADXS31-164 présente également des résultats favorables : l'ISP est de 615 jours, la ST de 956 jours et les survies à un et deux ans sont de 78 % et 67 % respectivement (127).

Ces résultats sont significativement meilleurs que pour les chiens du groupe contrôle, ayant été amputés et ayant reçu du carboplatine. Une fois encore, le faible nombre d'individus pour l'étude (18 chiens) ne nous permet pas d'affirmer que ce traitement est supérieur au traitement standard.

L'effet bénéfique du L-MTP-PE a été étudié chez des chiens ayant subi une amputation ainsi qu'une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine (155). Les cas sont ensuite séparés en deux groupes, l'un recevant le L-MTP-PE et l'autre recevant un placebo. Les chiens recevant le L-MTP-PE ont un ISP significativement plus long (11,2 mois) que les chiens recevant le placebo (7,6 mois). La ST est également plus longue chez les chiens traités (14 ,4 mois contre 9,8 mois) et la survie à un an plus importante (64 % contre 29 %).

C.2 : Les inhibiteurs de récepteurs type tyrosine kinases

L'administration de tocéranibe chez les chiens ayant eu le traitement standard ne permet pas d'avoir une rémission plus longue. En revanche, on observe une diminution de la mortalité avant 400 jours de survie puis une convergence de la survie entre les chiens traités et les chiens du groupe contrôle à partir de 400 jours de survie (99).

Lorsqu'il est employé sur des ostéosarcomes métastatiques en complément du traitement standard, l'ajout de tocéranibe au traitement ne permet pas d'observer d'effet bénéfique sur le pronostic (138,140).

D) Bilan sur les facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques les plus couramment retrouvés dans la littérature sont récapitulés dans le tableau I.

Tableau I : Facteurs pronostiques couramment retrouvés dans la littérature lors d'ostéosarcome canin

Facteur pronostique	Exemple(s) de publication(s)	Influence sur la survie
Age de l'animal	<i>Wallace et al., 1992</i> <i>Moore et al., 2007</i> <i>Selmic et al., 2014</i>	Les chiens âgés ont un plus mauvais pronostic que les chiens plus jeunes.
Race de l'animal	<i>Amsellem et al., 2014</i>	Les chiens de petites races ont un meilleur pronostic.
	<i>Dickerson et al., 2001</i> <i>Selmic et al., 2014</i>	Les chiens de race pure ont un plus mauvais pronostic que les croisés.
Poids de l'animal	<i>Moore et al., 2007</i> <i>Selmic et al., 2014</i> <i>Simpson et al., 2017</i>	Les chiens lourds ont un plus mauvais pronostic que les chiens légers.
Localisation de la tumeur	<i>Phillips et al., 2009</i> <i>Buddingh et al., 2010</i> <i>McHamon et al., 2011</i> <i>Nolah et al., 2020</i>	Les chiens développant un ostéosarcome au niveau de l'humérus proximal ont un plus mauvais pronostic par rapport à ceux développant la tumeur à d'autres localisations.
	<i>Tremolada et al., 2021</i>	Les chiens développant un ostéosarcome au niveau des doigts, du métacarpe ou du métatarse ont un meilleur pronostic
Présence de métastases au bilan d'extension	<i>Sivacolundhu et al., 2013</i> <i>Kim et al., 2017</i> <i>Simpson et al., 2017</i> <i>Laver et al., 2018</i>	La présence de métastases au bilan d'extension est de mauvais pronostic.
Valeur des PAL au diagnostic	<i>Kirpensteijn et al., 2002</i> <i>Kruse et al., 2013</i> <i>Frimberger et al., 2016</i>	Les chiens ayant les PAL élevées au moment du diagnostic ont un plus mauvais pronostic que ceux ayant les PAL dans les valeurs usuelles
Grade de la tumeur	<i>Kirpensteijn et al., 2002</i> <i>Coyle et al., 2015</i> <i>Schott et al., 2018</i>	Les chiens développant un ostéosarcome de grade III ont un plus mauvais pronostic que ceux développant un ostéosarcome de grade I ou II.
Traitement mis en place	<i>Straw et al., 1991</i> <i>Phillips et al., 2009</i> <i>Frimberger et al., 2016</i>	Les chiens traités par chirurgie et chimiothérapie ont un meilleur pronostic que ceux traités par chirurgie seule.
	<i>Turner et al., 2017</i>	La métastasectomie permet d'avoir un meilleur pronostic chez les chiens atteints de métastases pulmonaires.
Infection du site chirurgical après une chirurgie de conservation du membre	<i>Straw et al., 1996</i> <i>Lascelles et al., 2005</i> <i>Culp et al., 2014</i> <i>Wustefeld-Janssens et al., 2020</i>	Les chiens développant une infection du site chirurgical ont un meilleur pronostic que ceux n'en développant pas.

Deuxième partie : étude rétrospective de 88 cas d'ostéosarcomes appendiculaires canins

I : Objectif

L'objectif est d'étudier l'impact de différents critères cliniques et biologiques sur la survie globale et la survie sans progression de chiens atteints d'ostéosarcome appendiculaire.

N.B. : Ce travail s'inscrit dans un projet global visant à caractériser le microenvironnement tumoral des ostéosarcomes et son impact pronostique.

II : Matériel et méthode

1) Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique.

2) Critères d'inclusion, d'exclusion et collecte des données

Les cas inclus dans l'étude sont des chiens ayant eu un diagnostic histologique sur biopsie ou pièce d'exérèse d'ostéosarcome appendiculaire entre 2006 et 2020 dans différents centres vétérinaires en France : Oncovet ; Alliance ; Armonia ; le Centre Hospitalier Vétérinaire Saint-Martin ; VetagroSup ; la Clinique Vétérinaire de l'Arche ; Clinique Vétérinaire du docteur Borguet Francine ; Clinique Vétérinaire de Fontbonne ; Clinique Vétérinaire de l'Albanais ; Clinique Vétérinaire du docteur Voz.

Les critères d'inclusion dans l'étude sont un diagnostic histologique d'ostéosarcome appendiculaire ainsi qu'un suivi clinique de l'animal à la suite de ce diagnostic.

Les critères d'exclusion sont un diagnostic présomptif ou cytologique d'ostéosarcome avec une absence d'analyse histologique ou un matériel biologique ne pouvant pas être récupéré, ou encore une absence de suivi de l'animal après son diagnostic.

Les informations sur les cas inclus ont été récoltées soit par analyse des dossiers médicaux soit par mails ou appels téléphoniques aux centres de références ou aux vétérinaires traitants.

Les critères d'intérêt pour l'étude sont : l'âge, la race, le sexe, le statut reproducteur (stérilisé ou non), l'existence d'une maladie ostéoarticulaire sur le membre atteint, le poids, la localisation de la tumeur, le dosage des PAL au diagnostic (normal ou augmenté par rapport aux valeurs usuelles de l'automate utilisé), le bilan d'extension au moment du diagnostic (positif ou négatif ainsi que les examens complémentaires réalisés pour établir ce bilan), le traitement mis en place (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, bisphosphonates,

inhibiteurs de tyrosine kinase ou aucun traitement), la date du diagnostic histologique, la date du dernier suivi, la date et le type de progression ainsi que la date et la cause du décès.

A partir de ces dates, plusieurs durées ont été calculées et ont servi à évaluer le pronostic. Le temps de suivi (ou TS) est la durée entre le diagnostic histologique et la date du dernier suivi.

L'intervalle sans progression (ou ISP) est la durée entre le diagnostic histologique et la date de progression si une progression de la maladie est observée (métastases, fracture pathologique, récurrence locale). L'ISP a été censurée si aucune progression n'est détectée lors du recueil des données, ou si l'animal est perdu de vue lors du suivi.

La survie totale (ou ST) est la durée entre le diagnostic histologique et la date de décès de l'animal. La ST a été censurée si l'animal est encore vivant lors du recueil des données (la ST a alors été censurée à la date du dernier suivi de l'animal), si l'animal meurt d'une autre cause que son ostéosarcome (la ST a alors été censurée à la date de décès) ou si l'animal est perdu de vue lors du suivi (la ST a alors été censurée à la date du dernier suivi de l'animal).

Enfin, la survie sans progression (SSP) correspond à l'intervalle entre le diagnostic et la progression de l'ostéosarcome ou entre le diagnostic et le décès de l'animal si une progression n'a pas été observée.

3) Etude statistique

Le test du khi-deux a été utilisé pour comparer l'indépendance entre les différents paramètres de l'étude. On a considéré que les deux variables testées sont indépendantes lorsque la p-value est supérieure à 0,05.

Les différents temps de suivi, intervalles sans progression, survies totales et survies sans progression médians ont été calculés à l'aide du test de Kaplan-Meier avec leur intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %).

On a ensuite évalué la valeur pronostique sur la survie et la rémission à l'aide d'une analyse univariée par un test de log-rank (Mantel-cox) pour les paramètres suivants : l'âge, la race, le sexe, le statut reproducteur, l'existence d'une maladie ostéoarticulaire sur le membre atteint, le poids, la localisation de la tumeur, le dosage des PAL au diagnostic, le bilan d'extension au moment du diagnostic et le traitement mis en place. En ce qui concerne l'âge, les chiens ont été partagés en deux groupes, ceux âgés de trois ans et moins et ceux âgés de quatre ans et plus. Pour ce qui est du poids, les groupes ayant été utilisés sont les chiens de moins de 15 kilos, les chiens entre 15 et 30 kilos et les chiens de plus de 30 kilos. Enfin, le traitement a également été partagé en quatre catégories : aucun traitement, chirurgie seule, traitement standard (chirurgie suivi d'une chimiothérapie adjuvante ou de radiothérapie stéréotaxique) ou traitement palliatif (traitement n'incluant pas de chirurgie).

Une différence a été considérée comme statistiquement significative lorsque la p-value est inférieure à 0,05.

Toutes les valeurs statistiques ont été calculées en utilisant le logiciel R version 4.1.2.

III : Résultats

1) Les cas sélectionnés et les cas exclus de l'étude

Quatre-vingt-huit cas d'ostéosarcomes appendiculaires canins confirmés par un examen histologique ont été identifiés dans différents centres vétérinaires en France.

2) Les données épidémiologiques

La race des animaux était renseignée pour les 88 chiens de l'étude. On a pu compter neuf chiens croisés (10,2 %) et 79 chiens de race (89,8 %). Les différentes races rencontrées étaient : Rottweiler (n=11 soit 12,5 %) ; Labrador (n=9 soit 10,2 %) ; Dogue Allemand (n=8 soit 9,1 %) ; Bouvier Bernois (n=7 soit 8 %) ; Leonberg (n=7 soit 8 %) ; Boxer (n=3 soit 3,4 %) ; Golden Retriever (n=3 soit 3,4 %) ; Malinois (n=3 soit 3,4 %) ; Saint Bernard (n=3 soit 3,4 %) ; Bouledogue Américain (n=2 soit 2,3 %) ; Bouledogue Français (n=2 soit 2,3 %) ; Dogue Argentin (n=2 soit 2,3 %) ; Setter Anglais (n=2 soit 2,3 %) ; Setter Gordon (n=2 soit 2,3 %) ; Berger Australien (n=2 soit 2,3 %) ; Berger Allemand (n=1 soit 1,1 %) ; Berger d'Anatolie (n=1 soit 1,1 %) ; Border Collie (n=1 soit 1,1 %) ; Irish Wolfhound (n=1 soit 1,1 %) ; Lévrier Polonais (n=1 soit 1,1 %) ; Mastiff (n=1 soit 1,1 %) ; Montagne des Pyrénées (n=1 soit 1,1 %) ; Porcelaine (n=1 soit 1,1 %) ; Schnauzer Moyen (n=1 soit 1,1 %) ; Setter Irlandais (n=1 soit 1,1 %) ; Tervuren (n=1 soit 1,1 %) ; Westie (n=1 soit 1,1 %) ; Cane Corso (n=1 soit 1,1 %)

Le sexe était renseigné pour les 88 chiens de l'étude, le statut reproducteur était connu pour 86 cas. On a rencontré 40 mâles (soit 45,5 %) dont 16 chiens stérilisés et 22 entiers et 48 femelles (soit 54,5 %) dont 31 chiennes stérilisées et 17 entières.

L'âge des animaux était renseigné pour les 88 chiens de l'étude. L'âge médian des chiens de l'étude était de sept ans, les valeurs allant d'un à 13 ans.

Le poids était renseigné pour 80 cas de l'étude. Le poids médian était de 38,5 kilos, les valeurs allant de 11 à 80 kilos.

3) Les données clinicopathologiques

La localisation de la tumeur était connue pour 83 chiens de l'étude. La tumeur primaire était rencontrée aux sites suivants : fémur (n=21 soit 25,3 %) ; radius (n=21 soit 25,3 %) ; humérus (n=14 soit 16,9 %) ; tibia (n=10 soit 12 %) ; ulna (n=9 soit 10,8 %) ; métatarse (n=2 soit 2,4 %) ; radius et ulna (n=2 soit 2,4 %) ; scapula (n=2 soit 2,4 %) ; antérieur droit (n=1 soit 1,2 %) ; sacrum (n=1 soit 1,2 %).

Le dosage des PAL a été réalisé chez 50 chiens. La valeur était dans les normes pour 38 chiens (soit 76 %) et était augmentée chez 12 chiens (soit 24 %).

Parmi les 88 cas de l'étude, 52 ont eu un passé pathologique connu et parmi ces 52 chiens, 10 avaient un antécédent de maladie ostéoarticulaire au niveau du membre atteint par la tumeur, soit 19,2 %. Parmi ces antécédents, on retrouve : arthrose (n=3 soit 5,8 %) ; boiterie (n=3 soit 5,8 %) ; rupture du ligament croisé crânial (n=2 soit 3,8 %) ; dysplasie coxo-fémorale (n=1 soit 1,9 %) ; faiblesse musculaire (n=1 soit 1,9 %).

Le bilan d'extension a été réalisé lors du diagnostic chez 82 chiens (soit 93,2 %). Les examens d'imagerie utilisés pour cela étaient le scanner (n=65, soit 79,3 %), la radiographie thoracique (n=15, soit 18,3 %) ou encore la scintigraphie (n=6, soit 7,3 %) ou l'échographie abdominale (n=1, soit 1,2 %). Parmi les individus de l'étude ayant réalisé ce bilan d'extension, neuf (soit 11 %) étaient positifs, avec la présence de métastases pulmonaires dans la majorité des cas ou encore d'adénomégalie.

4) Les données thérapeutiques

Le traitement était connu pour 82 chiens de l'étude, soit 93,2 % du total. Les différents traitements reçus étaient les suivants : amputation et chimiothérapie (n=27, soit 32,9 %) ; amputation seule (n=21, soit 25,6 %) ; aucun traitement (n=11, soit 13,4 %) ; amputation, chimiothérapie et bisphosphonates (n=4, soit 4,9 %) ; chirurgie de préservation du membre et chimiothérapie (n=4, soit 4,9 %) ; chirurgie de préservation du membre seule (n=3, soit 3,7 %) ; radiothérapie seule (n=3, soit 3,7 %) ; bisphosphonates seuls (n=2, soit 2,4 %) ; amputation, chimiothérapie et disulfiram (n=1, soit 1,2 %) ; amputation, chimiothérapie et radiothérapie (n=1, soit 1,2 %) ; anti-COX2 et bisphosphonates (n=1, soit 1,2 %) ; chimiothérapie seule (n=1, soit 1,2 %) ; chimiothérapie et bisphosphonates (n=1, soit 1,2 %) ; chimiothérapie, bisphosphonates et inhibiteur de récepteur à activité tyrosine kinase (n=1, soit 1,2 %) ; disulfiram seul (n=1, soit 1,2 %).

Dans les cas de chiens traités par chimiothérapie, soit 40 animaux, les différents protocoles utilisés étaient : carboplatine seul (n=14, soit 35 %) ; carboplatine, doxorubicine puis chimiothérapie métronomique (n=6, soit 15 %) ; carboplatine puis chimiothérapie métronomique (n=6, soit 15 %) ; chimiothérapie métronomique seule (n=5, soit 12,5 %) ; doxorubicine seule (n=2, soit 5 %) ; carboplatine et cisplatine (n=1, soit 2,5 %) ; carboplatine, cisplatine, doxorubicine puis chimiothérapie métronomique (n=1, soit 2,5 %) ; carboplatine, cisplatine puis chimiothérapie métronomique (n=1, soit 2,5 %) ; carboplatine et doxorubicine (n=1, soit 2,5 %) ; carboplatine en injection sous-cutanée au niveau du site opératoire (n=1, soit 2,5 %) ; cisplatine, doxorubicine puis chimiothérapie métronomique (n=1, soit 2,5 %) ; cyclophosphamide seul (n=1, soit 2,5 %).

5) Résultats cliniques

En ce qui concerne le temps de suivi, 17 cas ont été perdus lors du suivi. Le temps de suivi médian est de 119 jours, les valeurs allant de 0 à 1946 jours.

Concernant la progression de la maladie, des données étaient disponibles pour 71 chiens de l'étude. Parmi eux, 43 ont montré une progression de leur ostéosarcome, soit 61 %. Les différentes progressions observées sont l'apparition de métastases (pulmonaires principalement mais aussi osseuses, spléniques, oculaires), une fracture pathologique, une progression locale au site initial de la tumeur ou encore une dégradation de l'état général. L'intervalle sans progression médian est de 115 jours, les valeurs allant de 10 à 1946 jours.

Pour l'étude de la survie, 76 cas ont été inclus dans l'analyse statistique. Parmi ces cas, deux ne sont pas décédés au moment de la récolte des données et huit ont été perdus lors du suivi, leur survie est donc censurée à la date du dernier suivi. Pour les animaux décédés, les causes de décès retrouvées étaient : mort par euthanasie due à l'ostéosarcome (n=43 soit 65,2 %), mort due à une cause inconnue (n=16 soit 24,2 %), mort spontanée due à l'ostéosarcome (n=4 soit 6,1 %) ou encore mort due à une autre cause que l'ostéosarcome (n=3 soit 4,5 %). La survie médiane est de 133 jours, les valeurs allant de 0 à 2617 jours.

Enfin, concernant la survie sans progression, les données étaient disponibles pour 71 chiens de l'étude. La SSP médiane est de 86 jours, les valeurs allant de 0 à 1946 jours.

6) Résultats du test du chi-deux

Les résultats du test du khi-deux cherchant à montrer l'indépendance entre les variables suspectées pronostiques et l'homogénéité des groupes de traitement concernant ces variables sont répertoriés dans les tableaux II et III.

Tableau II : Résultats du test du khi-deux d'indépendance entre les variables utilisées dans l'étude.

Les valeurs du tableau correspondent aux p-values obtenues.

Une p-value inférieure à 0,05 implique une association entre deux variables. Les critères en gras sont ceux ayant été identifiés comme pronostiques dans notre cohorte.

	Sexe	Statut reproducteur	Poids	Race	PAL	Localisation	Antécédent	Métastases	Traitement
Age	0,89	1	0,11	0,25	1	0,16	0,28	0,003	0,23
Sexe		0,09	0,27	0,33	0,76	0,1	0,59	0,36	0,68
Statut reproducteur			0,92	0,44	0,4	0,13	0,7	0,97	0,28
Poids				0,1	0,42	0,2	0,35	0,93	0,67
Race					0,31	0,95	0,99	0,25	0,73
PAL						0,21	0,17	1	0,84
Localisation							0,99	0,2	0,7
Antécédent								0,46	0,83
Métastases									0,08

Seuls deux paramètres ne semblent pas être indépendants : l'âge et la présence de métastases au diagnostic ($p=0,003$). En effet, dans notre cohorte, les animaux présentant un bilan d'extension positif étaient tous des chiens adultes, et on ne détecte de métastases chez aucun animal jeune.

Toutes les autres variables sont indépendantes entre elles.

Tableau III : Résultats du test du khi-deux cherchant à montrer l'homogénéité des groupes de traitement concernant les variables utilisées dans l'étude.

Les valeurs du tableau correspondent aux p-values obtenues. Une p-value inférieure à 0,05 implique une association entre le groupe de traitement et la variable. Les critères en gras sont ceux ayant été identifiés comme pronostiques dans notre cohorte.

	Aucun traitement	Chirurgie seule	Traitement standard	Traitement palliatif
Age	1	0,17	0,57	0,36
Sexe	0,73	0,74	0,33	1
Statut reproducteur	0,59	0,2	1	0,44
Poids	0,48	0,39	0,66	0,25
Race	0,88	0,1	0,44	0,91
PAL	1	1	0,94	0,65
Localisation	0,92	0,9	0,75	0,09
Antécédent	0,87	0,32	0,48	0,86
Métastases	0,87	0,22	0,16	0,02

En étudiant la variable « métastases détectées au diagnostic » par rapport au groupe de traitement palliatif, on obtient une p-value de 0,02. Ce groupe de traitement n'est donc pas homogène concernant le bilan d'extension. En effet, en observant notre population, on remarque que trois animaux sur les sept au bilan d'extension positif (soit 43 %) ont reçu un traitement palliatif.

7) Etude statistique sur les différents facteurs pronostiques potentiels

A) L'âge de l'animal

Pour l'étude du pronostic en fonction de l'âge, nous avons choisi de séparer les chiens en deux groupes : les individus âgés de trois ans ou moins et les individus âgés de quatre ans et plus, correspondant aux chiens jeunes et aux chiens adultes respectivement.

Les jeunes chiens ont une survie médiane de 113 jours (IC 95 % : [62 ; NA]).

Les chiens adultes ont une survie médiane de 129 jours (IC 95 % : [86 ; 218]).

Il n'y a pas de différence significative en termes de survie entre ces deux groupes ($p=0,3$).

Les jeunes chiens ont une SSP médiane de 86 jours (IC 95 % : [62 ; NA]).

Les chiens adultes ont une SSP médiane de 82 jours (IC 95 % : [52 ; 276]).

Il n'y a pas de différence significative en termes de survie sans progression entre ces deux groupes ($p=0,3$).

B) Le sexe et le statut reproducteur de l'animal

Les mâles de l'étude ont une survie médiane de 90 jours (IC 95 % : [52 ; 212]).

Les femelles de l'étude ont une survie médiane de 172 jours (IC 95 % : [112 ; 380]).

Les mâles ont donc une survie significativement plus faible que les femelles à l'analyse univariée ($p=0,05$). La figure 3 illustre la fonction de survie de ces deux groupes.

De plus, les groupes mâles et femelles étant homogènes pour les autres facteurs pronostiques suspectés, nous pouvons alors considérer le sexe de l'animal comme pronostique de la survie dans cette population.

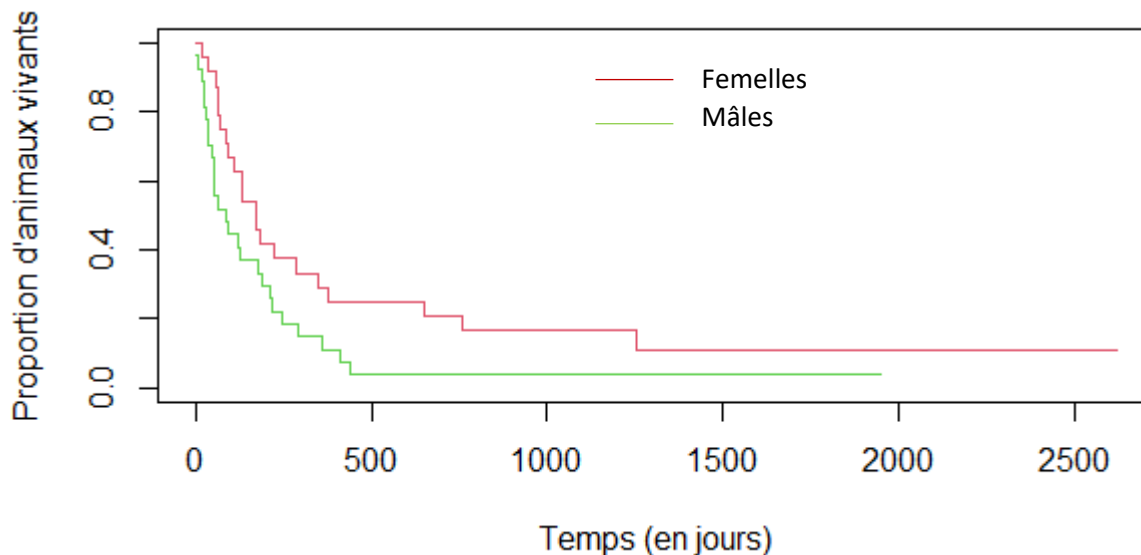


Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier comparant la fonction de survie de chiens atteints d'ostéosarcome appendiculaire en fonction du sexe ($p=0,05$)

Les animaux stérilisés ont une survie médiane de 174 jours (IC 95 % : [94 ; 287]).

Les animaux entiers ont une survie médiane de 81 jours (IC 95 % : [52 ; 293]).

Il n'y a pas de différence significative en termes de survie entre les animaux entiers et les animaux stérilisés ($p=0,3$).

Les mâles de l'étude ont une SSP médiane de 63 jours (IC 95 % : [37 ; 160]).

Les femelles de l'étude ont une SSP médiane de 94 jours (IC 95 % : [70 ; 311]).

Il n'y a pas de différence significative en termes de survie sans progression entre les mâles et les femelles ($p=0,1$).

Les animaux stérilisés ont une SSP médiane de 101 jours (IC 95 % : [62 ; 223]).

Les animaux entiers ont une SSP médiane de 63 jours (IC 95 % : [50 ; 188]).

Les chiens entiers ont une survie sans progression significativement plus courte que les chiens stérilisés à l'analyse univariée ($p=0,05$). La figure 4 illustre la différence de la survie sans progression entre ces deux groupes.

De la même façon que pour le sexe, le groupe des animaux entiers et stérilisés étant homogènes pour les autres facteurs pronostiques suspectés, nous pouvons considérer le statut reproducteur comme pronostique de la survie sans progression dans cette population.

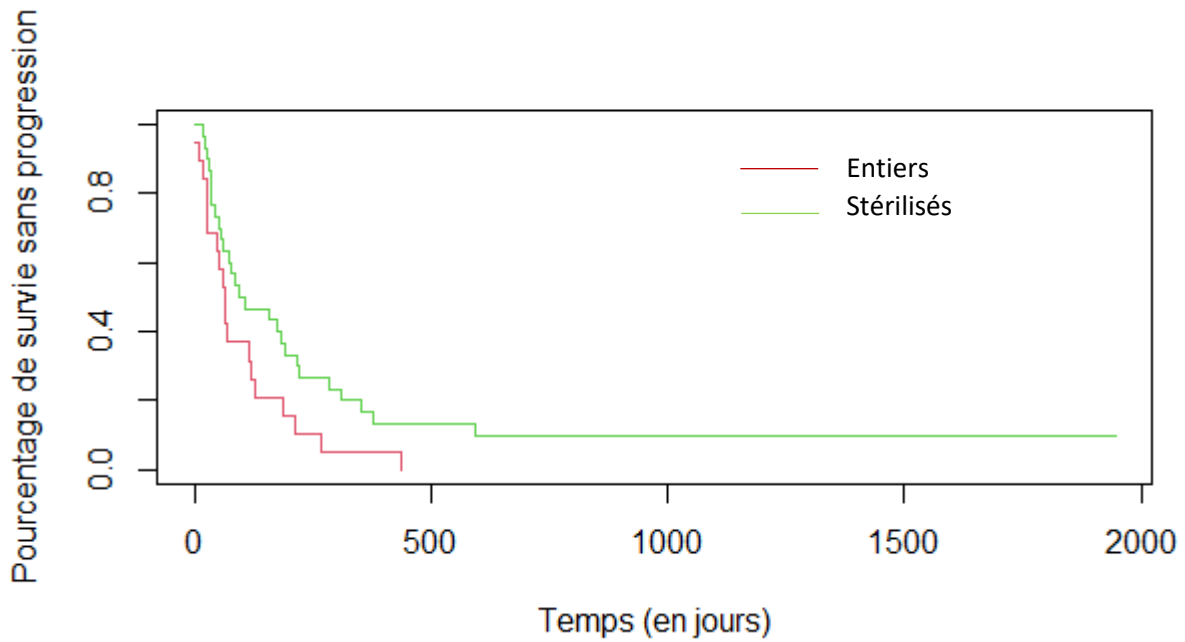


Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier comparant la survie sans progression de chiens atteints d'ostéosarcome appendiculaire en fonction du statut reproducteur ($p=0,05$)

C) La race de l'animal

Les chiens de race ont une survie médiane de 129 jours (IC 95 % : [86 ; 212]).

Les chiens croisés ont une survie médiane de 139 jours (IC 95 % : [52 ; NA]).

Il n'y a pas de différence significative en termes de survie entre les chiens de race et les chiens croisés ($p=0,9$).

Les chiens de race ont une SSP médiane de 82 jours (IC 95 % : [62 ; 160]).

Les chiens croisés ont une SSP médiane de 124 jours (IC 95 % : [55 ; NA]).

Il n'y a pas de différence significative en termes de survie sans progression entre les chiens de race et les chiens croisés ($p=0,8$).

Notre étude comportant peu d'individus représentatifs de chaque race, il est difficile d'effectuer une analyse statistique pertinente comparant la survie chez ces différentes races.

D) Le poids de l'animal

Pour l'étude du poids, nous avons choisi de séparer les chiens en trois groupes : les chiens pesant moins de 15 kilos, les chiens pesant entre 15 et 30 kilos et les chiens pesant plus de 30 kilos.

Les chiens pesant moins de 15 kilos ont une survie médiane de 287 jours (IC 95 % : [60 ; NA]).
Les chiens pesant entre 15 et 30 kilos ont une survie médiane de 126 jours (IC 95 % : [63 ; NA]).
Les chiens pesant plus de 30 kilos ont une survie médiane de 132 jours (IC 95 % : [55 ; 218]).

Il n'y a pas de différence significative en termes de survie entre ces trois groupes, la p-value étant comprise entre 0,07 et 0,7 selon les comparaisons entre les différents groupes.

Les chiens pesant moins de 15 kilos ont une SSP de 287 jours (IC 95 % : [60 ; NA]).
Les chiens pesant entre 15 et 30 kilos ont une SSP de 108 jours (IC 95 % : [62 ; NA]).
Les chiens pesant plus de 30 kilos ont une SSP de 64 jours (IC 95 % : [37 ; 183]).

Il n'y a pas de différence significative en termes de survie sans progression entre ces trois groupes, la p-value étant comprise entre 0,09 et 0,4 selon les comparaisons entre les différents groupes.

E) Les antécédents ostéoarticulaires

Les animaux ayant présenté des antécédents ostéoarticulaires sur le membre atteint de l'ostéosarcome ont une survie médiane de 57 jours (IC 95 % : [46 ; NA]).
Les animaux n'ayant pas présenté d'antécédents ostéoarticulaires sur le membre atteint de l'ostéosarcome ont une survie médiane de 94 jours (IC 95 % : [63 ; 176]).

Il n'y a pas de différence significative en termes de survie entre les animaux ayant eu des antécédents ostéoarticulaires et ceux n'en n'ayant pas eu ($p=0,7$).

Les animaux ayant présenté des antécédents ostéoarticulaires sur le membre atteint de l'ostéosarcome ont une SSP médiane de 57 jours (IC 95 % : [37 ; NA]).
Les animaux n'ayant pas présenté d'antécédents ostéoarticulaires sur le membre atteint de l'ostéosarcome ont une SSP médiane de 70 jours (IC 95 % : [42 ; 160]).

Il n'y a pas de différence significative en termes de survie sans progression entre les animaux ayant eu des antécédents ostéoarticulaires et ceux n'en n'ayant pas eu ($p=0,9$).

F) La localisation de la tumeur

Il n'y a pas de différence significative en termes de survie et de survie sans progression en fonction de la localisation de la tumeur ($p > 0,05$ pour chaque localisation).

G) La présence de métastases au bilan d'extension

Les animaux présentant un bilan d'extension positif avec la présence de métastases lors du diagnostic ont une survie médiane de 54 jours (IC 95 % : [29 ; NA]).

Les animaux présentant un bilan d'extension négatif lors du diagnostic ont une survie médiane de 131 jours (IC 95 % : [86 ; 244]).

Il n'y a pas de différence significative en termes de survie entre les animaux présentant des métastases lors du diagnostic et ceux n'en présentant pas ($p = 0,06$).

Les animaux présentant un bilan d'extension positif avec la présence de métastases lors du diagnostic ont une SSP médiane de 54 jours (IC 95 % : [29 ; NA]).

Les animaux présentant un bilan d'extension négatif lors du diagnostic ont une SSP médiane de 78 jours (IC 95 % : [55 ; 183]).

Il n'y a pas de différence significative en termes de survie sans progression entre les animaux présentant des métastases lors du diagnostic et ceux n'en présentant pas ($p = 0,2$).

H) Le dosage des PAL

Les animaux ayant les PAL augmentées lors du diagnostic ont une survie médiane de 183 jours (IC 95 % : [46 ; NA]).

Les animaux ayant les PAL dans les valeurs usuelles lors du diagnostic ont une survie médiane de 116 jours (IC 95 % : [70 ; 363]).

Il n'y a pas de différence significative en termes de survie entre les chiens ayant les PAL augmentées et ceux ayant les PAL dans les valeurs usuelles ($p = 0,6$).

Les animaux ayant les PAL augmentées lors du diagnostic ont une SSP médiane de 94,5 jours (IC 95 % : [37 ; NA]).

Les animaux ayant les PAL dans les valeurs usuelles lors du diagnostic ont une SSP médiane de 67 jours (IC 95 % : [55 ; 192]).

Il n'y a pas de différence significative en termes de survie sans progression entre les chiens ayant les PAL augmentées et ceux ayant les PAL dans les valeurs usuelles ($p=0,5$).

l) Le traitement mis en place

Pour l'étude du pronostic en fonction du traitement, nous avons classé les chiens en quatre groupes :

- Groupe 1 : les individus n'ayant eu aucun traitement.
- Groupe 2 : les individus n'ayant eu qu'une chirurgie (amputation ou limb-sparing).
- Groupe 3 : les individus ayant reçu le traitement standard (chirurgie suivie d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie stéréotaxique).
- Groupe 4 : les individus ayant reçu un traitement palliatif non chirurgical.

Les chiens du groupe 1 ont une survie médiane de 73 jours (IC 95 % : [20 ; NA]).

Les chiens du groupe 2 ont une survie médiane de 94 jours (IC 95 % : [46 ; NA]).

Les chiens du groupe 3 ont une survie médiane de 214 jours (IC 95 % : [132 ; 439]).

Les chiens du groupe 4 ont une survie médiane de 52 jours (IC 95 % : [29 ; NA]).

La figure 5 illustre la fonction de survie de ces quatre groupes.

Les chiens n'ayant eu aucun traitement ont une survie significativement plus courte que les chiens ayant reçu le traitement standard ($p=0,002$).

De plus, les chiens ayant seulement eu un traitement palliatif ont une survie significativement plus courte que les chiens ayant reçu le traitement standard ($p=0,02$).

Aucune différence significative entre les autres groupes n'est observée en termes de survie.

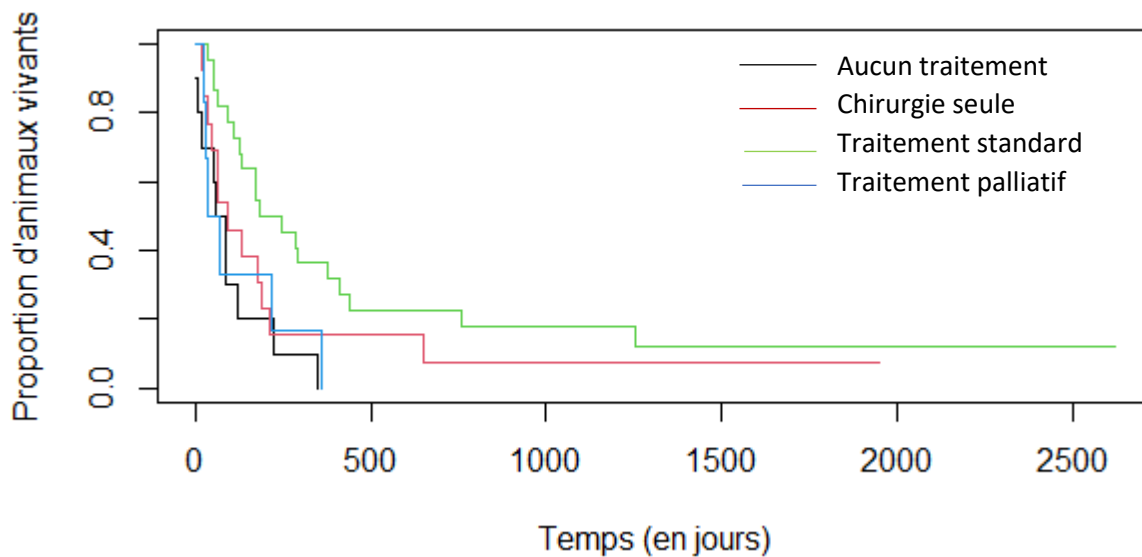


Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier comparant la fonction de survie de chiens atteints d'ostéosarcome appendiculaire en fonction du traitement mis en place

Les chiens du groupe 1 ont une SSP médiane de 73 jours (IC 95 % : [20 ; NA]).

Les chiens du groupe 2 ont une SSP médiane de 94 jours (IC 95 % : [37 ; NA]).

Les chiens du groupe 3 ont une SSP médiane de 129 jours (IC 95 % : [64 ; 311]).

Les chiens du groupe 4 ont une SSP médiane de 31,5 jours (IC 95 % : [27 ; NA]).

La figure 6 illustre la différence de survie sans progression entre ces quatre groupes.

Les chiens ayant eu seulement un traitement palliatif ont une SSP significativement plus courte que les chiens ayant reçu le traitement standard ($p=0,01$).

Aucune différence significative entre les autres groupes n'est observée en termes de survie sans progression.

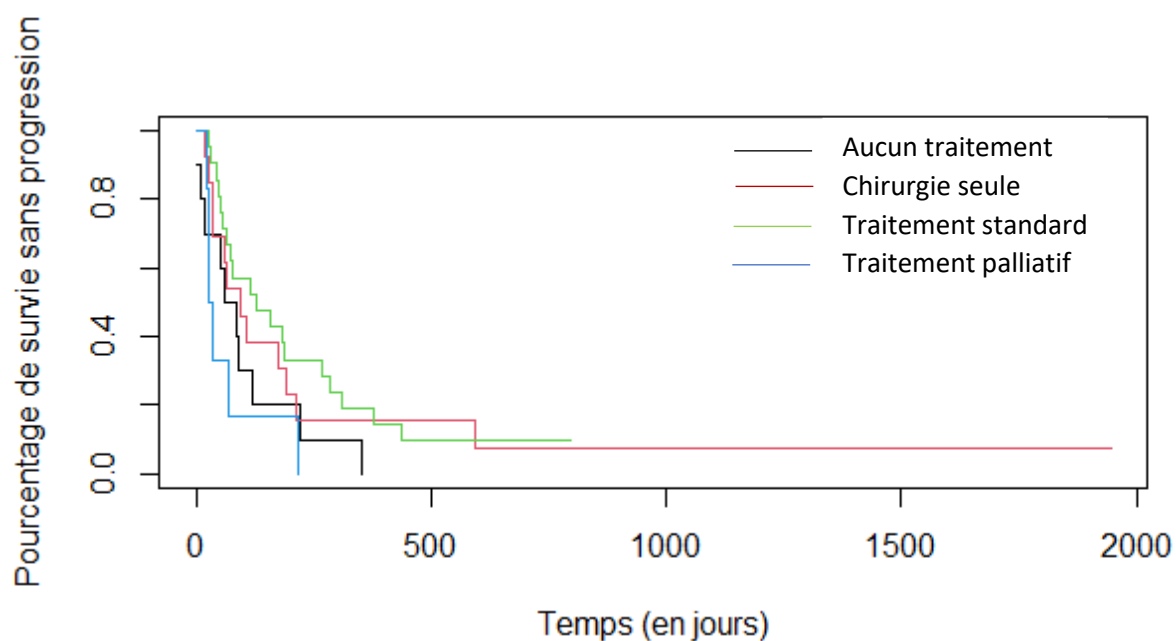


Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier comparant la survie sans progression de chiens atteints d'ostéosarcome appendiculaire en fonction du traitement mis en place

Les groupes des différents traitements étant homogènes par rapport aux autres paramètres, le type de traitement semble en effet être pronostique de la survie et de la survie sans progression dans cette étude.

IV : Discussion

L'objectif de cette étude rétrospective était d'évaluer la valeur pronostique de paramètres épidémiologiques, cliniques et paracliniques ainsi que thérapeutiques dans une population de chiens atteints d'ostéosarcome appendiculaire.

Dans notre cohorte, la distribution de l'âge, de la race, du poids et de la localisation de la tumeur est similaire à celle fréquemment retrouvée dans la littérature (13,16,17,17,21,70,73,89,106,156,184) : les individus atteints sont plutôt âgés (âge médian de 7 ans) et sont des chiens de grandes races ou de races géantes (Rottweiler, Labrador, Dogue Allemand, Bouvier Bernois...) et ont donc un poids élevé (poids médian de 38,5 kilos). La tumeur est le plus souvent rencontrée au niveau du fémur, du radius, de l'humérus et du tibia. En revanche, il semble que notre étude comporte une proportion plus faible de chiens mâles, soit 45,5 %, qui sont pourtant sur-représentés dans une partie des articles (28,29,73,89,157,165,173,181,185).

Dans notre étude, la survie et la survie sans progression des chiens de race pure et des chiens croisés sont comparables, ce qui n'est pas le cas dans certains articles où les chiens de race ont un plus mauvais pronostic (72,163). Cela pourrait être expliqué par une erreur de type deux principalement due au faible effectif d'individus croisés (seulement neuf chiens croisés sur les 88 de l'étude).

Le critère de la race n'a pas été interprété dans cette étude car nous avons jugé qu'il y avait trop peu d'individus représentatifs de chaque race pour que cela représente une analyse pertinente, nous n'avons donc pas comparé les survies entre les différentes races. Cependant, la littérature semble montrer que la race n'a pas d'incidence sur le pronostic (36,40,41,114,156), bien qu'il soit possible que les chiens de petites races aient un meilleur pronostic (41). Nous rappelons toutefois que la taille et le poids de l'animal, qui sont liés à la race, ont un impact pronostique plus important : ainsi les chiens lourds, et donc appartenant à une grande race ou race géante, ont une survie plus courte que les chiens légers (11,40,158,163,165,166), même si cette assertion n'est pas démontrée dans nos résultats.

Dans notre cohorte, les mâles ont une survie significativement plus courte que les femelles (survie médiane de 90 jours contre 172 jours). Cette affirmation n'est pas retrouvée dans grand nombre d'articles, qui stipulent plutôt que le sexe de l'animal n'est pas un facteur pronostique (40,41,63,68,70,91,155,156,158).

Il en est de même pour le statut reproducteur : d'après notre analyse, les animaux stérilisés ont une survie sans progression plus longue que les animaux entiers (SSP médiane de 101 jours contre 63 jours), alors que la littérature semble affirmer que le statut reproducteur n'a pas d'effet sur la progression ou la survie (156,158).

Il est possible que ces deux assertions soient dues à une erreur de type un, notamment au fait que les p-values retrouvées soit égales à la limite d'interprétation, soit 0,05.

Une autre explication pourrait être que le statut reproducteur a une influence sur la survie indépendamment de la présence d'un ostéosarcome : les animaux stérilisés survivent plus longtemps que les animaux entiers (186,187), possiblement à cause d'autres morbidités touchant plus fréquemment les animaux non stérilisés (affections utérines, mammaires et prostatiques, accident de la voie publique etc.). Pour expliquer l'effet du sexe sur la survie, nous pouvons hypothétiquement évoquer la différence de proportion d'animaux stérilisés entre les mâles et les femelles : dans notre population, 40 % des mâles sont stérilisés contre 65 % des femelles. Quand bien même le test du chi deux ne montre pas de différence significative entre ces proportions ($p=0,09$), cela pourrait peut-être expliquer la meilleure survie des femelles dans notre cohorte.

En ce qui concerne l'incidence de la localisation de la tumeur sur le pronostic, notre étude ne met pas en évidence une différence de survie selon le site primaire de la tumeur. Dans la littérature, il semble que ce sont les tumeurs de l'humérus proximal qui soient associées à un mauvais pronostic. On suspecte notamment que cette localisation permet un développement plus important de la tumeur avant son diagnostic en raison de la grande quantité de tissus mous environnants (2,10,40,93,122).

Les survies médianes des chiens traités par chirurgie seule, par un traitement standard et par un traitement palliatif sont de 94 jours, 214 jours et 52 jours respectivement. Ces chiffres sont moins importants que ceux fréquemment retrouvés dans la littérature (15,36,40,41,70,89,95,96,115,165,173,181,183,185,188), même si certains articles reportent également des survies moins élevées (16,113,114,189). Cela pourrait être expliqué par l'hétérogénéité des traitements mis en place, par les suivis plus ou moins réguliers (si un animal est suivi plus régulièrement, il est possible de détecter l'apparition de métastases plus tôt, et la décision d'euthanasie peut alors être prise plus rapidement, écourtant la survie de l'animal), ou encore par le fait que certaines de ces études incluent des cas d'ostéosarcomes axiaux, qui sont de plus mauvais pronostic (72).

Notre étude montre que les chiens recevant un traitement standard survivent plus longtemps que les chiens ne recevant aucun traitement. De plus, les chiens recevant un traitement standard survivent plus longtemps que les chiens recevant un traitement palliatif. Cependant, à l'inverse de plusieurs articles (16,40,92,95,189), nous n'avons pas établi que les animaux recevant le traitement standard survivent plus longtemps que les animaux traités par chirurgie seule. Cela peut être dû à une erreur de type deux et notamment au nombre insuffisant d'individus dans chaque groupe de traitement. Toutefois, cela pourrait également être expliqué par le manque de contrôle sur les protocoles de soins. Il est par exemple possible qu'une partie des chiens de notre population n'ait pas terminé leur protocole de

chimiothérapie, ce qui expliquerait que leur survie ne soit pas significativement plus importante que les animaux n'ayant eu qu'une chirurgie.

La présence de métastases au bilan d'extension lors du diagnostic n'est pas pronostique dans notre cohorte, ce qui semble contre-intuitif et va dans le sens inverse de plusieurs études montrant que la détection de métastases rend le pronostic plus sombre (11,138,140,168). Une fois encore, cela pourrait être expliqué par le peu d'individus ayant un bilan d'extension positif dans notre population (seulement neuf animaux concernés).

Aucun chien de notre étude n'a été traité par métastasectomie, ce qui est pourtant rapporté dans la littérature comme étant un traitement permettant d'avoir des survies comparables voir supérieures à celles des animaux n'étant pas opérés ou à celles des animaux recevant un traitement standard (121,122).

Notre travail comporte des limites inhérentes à une étude rétrospective. Notamment, il n'y a pas de randomisation des groupes de traitement, le choix revient aux propriétaires. C'est pour cette raison qu'il était important de vérifier l'homogénéité des groupes, surtout en ce qui concerne le traitement.

De plus, nous n'avons pas de contrôle sur les protocoles de soins : sur le nombre de séances de chimiothérapie ou de radiothérapie, sur la dose ou le type de molécules employés ou encore sur le timing du début de traitement par rapport au diagnostic ou à la chirurgie par exemple. Les différents traitements au sein d'un groupe de traitement sont donc très hétérogènes.

L'aspect rétrospectif de cette étude implique également que les suivis (cliniques, biologiques ou par imagerie) sont difficilement réguliers et certains animaux sont perdus de vue avant leur fin de vie. Il est alors compliqué de documenter correctement la progression de l'ostéosarcome ou la date de décès. La mort de l'animal est souvent due à une euthanasie. Cette décision est prise par les propriétaires et peut provenir de la perception d'une mauvaise qualité de vie de l'animal ou encore d'un manque de moyens financiers. De plus, il n'y a pas d'autopsie réalisée sur les animaux dont le motif de la mort est inconnu, nous ne pouvons donc pas être sûrs que le décès soit dû à l'ostéosarcome et non pas à une autre cause. Les survies retrouvées dans notre analyse sont peut-être influencées par ces paramètres, et cela peut expliquer que les animaux de notre étude survivent moins longtemps.

Bien que plus difficile à mettre en place, une étude prospective serait plus pertinente pour montrer l'impact pronostique des différents paramètres que nous avons analysés.

CONCLUSION

L'ostéosarcome est la première tumeur osseuse primitive du chien et touche principalement les individus âgés et de grande taille. Bien que la suspicion diagnostique repose sur des données cliniques, paracliniques ou des examens d'imagerie, le diagnostic de certitude ne peut être posé qu'en réalisant un examen cytologique ou histologique de la tumeur.

Le traitement de choix reste aujourd'hui la chirurgie associée à une chimiothérapie adjuvante. Cependant, des nouvelles perspectives thérapeutiques sont en cours d'étude, comme l'utilisation de bisphosphonates, d'inhibiteurs de récepteurs à activité tyrosine kinase ou encore le développement d'immunothérapies.

De nombreux facteurs pronostiques sont décrits dans la littérature : des critères intrinsèques à l'animal, comme son âge ou son poids, des critères cliniques et paracliniques comme la localisation de la tumeur ou bien la dosage de l'activité phosphatase alcaline sérique par exemple, des critères relatifs à la tumeur, à savoir son grade histologique, et enfin des critères relatifs au traitement choisi, qui influence fortement le pronostic.

Notre cohorte de 88 cas d'ostéosarcomes appendiculaires canins a des caractéristiques épidémiocliniques similaires à celles retrouvées dans la littérature, notamment en termes d'âge, de poids, de race et de localisation de la tumeur.

Les facteurs pronostiques retrouvés dans cette étude sont le sexe et le statut reproducteur de l'animal, avec les mâles et les animaux entiers ayant un plus mauvais pronostic, et enfin le traitement mis en place : les chiens ne recevant pas de traitement ou alors seulement un traitement palliatif ont un plus mauvais pronostic que les chiens recevant le traitement standard.

Le sexe et le statut reproducteur, pourtant non pronostiques dans la littérature, ont donc une influence sur la survie dans notre cohorte. Les animaux stérilisés survivant plus longtemps que les animaux entiers et les femelles entières plus longtemps que les mâles, nous pouvons émettre l'hypothèse d'un effet pronostique négatif des stéroïdes sexuels, en particulier des androgènes, chez les animaux atteints d'ostéosarcome.

Nous n'avons pas observé de différence significative de survie entre les animaux traités seulement par chirurgie et ceux recevant une chimiothérapie adjuvante contrairement à certaines données de la littérature. Dans ce contexte, nous suspectons prioritairement une erreur de type II mais l'on peut également avancer l'hypothèse de l'utilisation de protocoles de chimiothérapie non standardisés et non optimisés.

Des facteurs pronostiques fréquemment rencontrés dans la littérature comme l'âge, le poids, la localisation de la tumeur ou encore le dosage des PAL n'ont pas été retrouvés dans notre population, ce qui est probablement attribuable à une erreur de type deux et lié à l'aspect rétrospectif de notre étude.

Bibliographie

1. Nielsen SW. Comparative pathology of bone tumors in animals, with particular emphasis on the dog. *Recent Results Cancer Res.* 1976;(54):3-16. doi: 10.1007/978-3-642-80997-2_2.
2. Boerman I, Selvarajah GT, Nielen M, Kirpensteijn J. Prognostic factors in canine appendicular osteosarcoma - a meta-analysis. *BMC Vet Res.* 2012 May 15;8:56. doi: 10.1186/1746-6148-8-56.
3. Chun R. Common malignant musculoskeletal neoplasms of dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2005 Sep;35(5):1155-67, vi. doi: 10.1016/j.cvsm.2005.05.004.
4. Dorfman SK, Hurvitz AI, Patnaik AK. Primary and secondary bone tumours in the dog. *J Small Anim Pract.* 1977 May;18(5):313-26. doi: 10.1111/j.1748-5827.1977.tb05890.x.
5. Alexander JW, Patton CS. Primary tumors of the skeletal system. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1983 Feb;13(1):181-95. doi: 10.1016/s0195-5616(83)50011-9.
6. Ehrhart, N. P., Ryan, S. D., & Fan, T. M. (2012). Tumors of the Skeletal System. In *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology: Fifth Edition* (pp. 463-503).
7. Morello E, Martano M, Buracco P. Biology, diagnosis and treatment of canine appendicular osteosarcoma: similarities and differences with human osteosarcoma. *Vet J.* 2011 Sep;189(3):268-77. doi: 10.1016/j.tvjl.2010.08.014.
8. Maniscalco L. Canine osteosarcoma: understanding its variability to improve treatment. *Vet J.* 2015 Feb;203(2):135-6. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.12.014.
9. Chun R, Kurzman ID, Couto CG, Klausner J, Henry C, MacEwen EG. Cisplatin and doxorubicin combination chemotherapy for the treatment of canine osteosarcoma: a pilot study. *J Vet Intern Med.* 2000 Sep-Oct;14(5):495-8. doi: 10.1892/0891-6640(2000)014<0495:cadccf>2.3.co;2.
10. Selmic LE, Burton JH, Thamm DH, Withrow SJ, Lana SE. Comparison of carboplatin and doxorubicin-based chemotherapy protocols in 470 dogs after amputation for treatment of appendicular osteosarcoma. *J Vet Intern Med.* 2014 Mar-Apr;28(2):554-63. doi: 10.1111/jvim.12313.
11. Simpson S, Dunning MD, de Brot S, Grau-Roma L, Mongan NP, Rutland CS. Comparative review of human and canine osteosarcoma: morphology, epidemiology, prognosis, treatment and genetics. *Acta Vet Scand.* 2017 Oct 24;59(1):71. doi: 10.1186/s13028-017-0341-9.
12. Rowell JL, McCarthy DO, Alvarez CE. Dog models of naturally occurring cancer. *Trends Mol Med.* 2011 Jul;17(7):380-8. doi: 10.1016/j.molmed.2011.02.004.
13. Tuohy JL, Shaevitz MH, Garrett LD, Ruple A, Selmic LE. Demographic characteristics, site and phylogenetic distribution of dogs with appendicular osteosarcoma: 744 dogs (2000-2015). *PLoS One.* 2019 Dec 30;14(12):e0223243. doi: 10.1371/journal.pone.0223243.

14. Wolke RE, Nielsen SW. Site incidence of canine osteosarcoma. *J Small Anim Pract.* 1966 Jul;7(7):489-92. doi: 10.1111/j.1748-5827.1966.tb04475.x.
15. Skorupski KA, Uhl JM, Szivek A, Allstadt Frazier SD, Rebhun RB, Rodriguez CO Jr. Carboplatin versus alternating carboplatin and doxorubicin for the adjuvant treatment of canine appendicular osteosarcoma: a randomized, phase III trial. *Vet Comp Oncol.* 2016 Mar;14(1):81-7. doi: 10.1111/vco.12069.
16. Guim TN, Bianchi MV, De Lorenzo C, Gouvêa AS, Gerardi DG, Driemeier D, Pavarini SP, Sonne L. Relationship Between Clinicopathological Features and Prognosis in Appendicular Osteosarcoma in Dogs. *J Comp Pathol.* 2020 Oct;180:91-99. doi: 10.1016/j.jcpa.2020.09.003.
17. Anfinson KP, Grotmol T, Bruland OS, Jonasdottir TJ. Breed-specific incidence rates of canine primary bone tumors--a population based survey of dogs in Norway. *Can J Vet Res.* 2011 Jul;75(3):209-15.
18. Sapieryński R, Czopowicz M. The animal-dependent risk factors in canine osteosarcomas. *Pol J Vet Sci.* 2017 Mar 1;20(2):293-298. doi: 10.1515/pjvs-2017-0035.
19. Fenger JM, London CA, Kisseberth WC. Canine osteosarcoma: a naturally occurring disease to inform pediatric oncology. *ILAR J.* 2014;55(1):69-85. doi: 10.1093/ilar/ilu009.
20. Heyman SJ, Diefenderfer DL, Goldschmidt MH, Newton CD. Canine axial skeletal osteosarcoma. A retrospective study of 116 cases (1986 to 1989). *Vet Surg.* 1992 Jul-Aug;21(4):304-10. doi: 10.1111/j.1532-950x.1992.tb00069.x.
21. Rosenberger JA, Pablo NV, Crawford PC. Prevalence of and intrinsic risk factors for appendicular osteosarcoma in dogs: 179 cases (1996-2005). *J Am Vet Med Assoc.* 2007 Oct 1;231(7):1076-80. doi: 10.2460/javma.231.7.1076.
22. Eberle N, Fork M, von Babo V, Nolte I, Simon D. Comparison of examination of thoracic radiographs and thoracic computed tomography in dogs with appendicular osteosarcoma. *Vet Comp Oncol.* 2011 Jun;9(2):131-40. doi: 10.1111/j.1476-5829.2010.00241.x.
23. Edmunds GL, Smalley MJ, Beck S, Errington RJ, Gould S, Winter H, Brodbelt DC, O'Neill DG. Dog breeds and body conformations with predisposition to osteosarcoma in the UK: a case-control study. *Canine Med Genet.* 2021 Mar 10;8(1):2. doi: 10.1186/s40575-021-00100-7.
24. Ru G, Terracini B, Glickman LT. Host related risk factors for canine osteosarcoma. *Vet J.* 1998 Jul;156(1):31-9. doi: 10.1016/s1090-0233(98)80059-2.
25. Cooley DM, Beranek BC, Schlittler DL, Glickman NW, Glickman LT, Waters DJ. Endogenous gonadal hormone exposure and bone sarcoma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002 Nov;11(11):1434-40.
26. Henry CJ, Brewer WG Jr, Whitley EM, Tyler JW, Ogilvie GK, Norris A, Fox LE, Morrison WB, Hammer A, Vail DM, Berg J; Veterinary Cooperative Oncology Group (VCOG). Canine digital tumors: a veterinary cooperative oncology group retrospective study of 64 dogs. *J Vet Intern Med.* 2005 Sep-Oct;19(5):720-4. doi: 10.1892/0891-6640(2005)19[720:cdtavc]2.0.co;2.
27. Bech-Nielsen S, Haskins ME, Reif JS, Brodey RS, Patterson DF, Spielman R. Frequency of osteosarcoma among first-degree relatives of St. Bernard dogs. *J Natl Cancer Inst.* 1978 Feb;60(2):349-53. doi: 10.1093/jnci/60.2.349.

28. Misdorp W, Hart AA. Some prognostic and epidemiologic factors in canine osteosarcoma. *J Natl Cancer Inst.* 1979 Mar;62(3):537-45. doi: 10.1093/jnci/62.3.537.
29. Culp WT, Olea-Popelka F, Sefton J, Aldridge CF, Withrow SJ, Lafferty MH, Rebhun RB, Kent MS, Ehrhart N. Evaluation of outcome and prognostic factors for dogs living greater than one year after diagnosis of osteosarcoma: 90 cases (1997-2008). *J Am Vet Med Assoc.* 2014 Nov 15;245(10):1141-6. doi: 10.2460/javma.245.10.1141.
30. Kruse MA, Holmes ES, Balko JA, Fernandez S, Brown DC, Goldschmidt MH. Evaluation of clinical and histopathologic prognostic factors for survival in canine osteosarcoma of the extracranial flat and irregular bones. *Vet Pathol.* 2013 Jul;50(4):704-8. doi: 10.1177/0300985812471542.
31. Grüntzig K, Graf R, Boo G, Guscetti F, Hässig M, Axhausen KW, et al. Grüntzig K, Graf R, Boo G, Guscetti F, Hässig M, Axhausen KW, Fabrikant S, Welle M, Meier D, Folkers G, Pospischil A. Swiss Canine Cancer Registry 1955-2008: Occurrence of the Most Common Tumour Diagnoses and Influence of Age, Breed, Body Size, Sex and Neutering Status on Tumour Development. *J Comp Pathol.* 2016 Aug-Oct;155(2-3):156-170. doi: 10.1016/j.jcpa.2016.05.011. *J Comp Pathol.* oct 2016;155(2-3):156-70.
32. Belanger JM, Bellumori TP, Bannasch DL, Famula TR, Oberbauer AM. Correlation of neuter status and expression of heritable disorders. *Canine Genet Epidemiol.* 2017 May 26;4:6. doi: 10.1186/s40575-017-0044-6.
33. Tremolada G, Thamm DH, Milovancev M, Seguin B. Biological behaviour of primary osteosarcoma of the digits, metacarpal and metatarsal bones in dogs. *Vet Comp Oncol.* 2021 Dec;19(4):735-742. doi: 10.1111/vco.12652.
34. Chun R, de Lorimier LP. Update on the biology and management of canine osteosarcoma. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2003 May;33(3):491-516, vi. doi: 10.1016/s0195-5616(03)00021-4.
35. Farcas N, Arzi B, Verstraete FJ. Oral and maxillofacial osteosarcoma in dogs: a review. *Vet Comp Oncol.* 2014 Sep;12(3):169-80. doi: 10.1111/j.1476-5829.2012.00352.x.
36. Frimberger AE, Chan CM, Moore AS. Canine Osteosarcoma Treated by Post-Amputation Sequential Accelerated Doxorubicin and Carboplatin Chemotherapy: 38 Cases. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2016 May-Jun;52(3):149-56. doi: 10.5326/JAAHA-MS-6315.
37. Vail DM, Kurzman ID, Glawe PC, O'Brien MG, Chun R, Garrett LD, Obradovich JE, Fred RM 3rd, Khanna C, Colbern GT, Working PK. STEALTH liposome-encapsulated cisplatin (SPI-77) versus carboplatin as adjuvant therapy for spontaneously arising osteosarcoma (OSA) in the dog: a randomized multicenter clinical trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2002 Aug;50(2):131-6. doi: 10.1007/s00280-002-0469-8.
38. Sternberg RA, Pondenis HC, Yang X, Mitchell MA, O'Brien RT, Garrett LD, Helferich WG, Hoffmann WE, Fan TM. Association between absolute tumor burden and serum bone-specific alkaline phosphatase in canine appendicular osteosarcoma. *J Vet Intern Med.* 2013 Jul-Aug;27(4):955-63. doi: 10.1111/jvim.12121.
39. Garzotto CK, Berg J, Hoffmann WE, Rand WM. Prognostic significance of serum alkaline phosphatase activity in canine appendicular osteosarcoma. *J Vet Intern Med.* 2000 Nov-Dec;14(6):587-92. doi: 10.1892/0891-6640(2000)014<0587:psosap>2.3.co;2.

40. Bergman PJ, MacEwen EG, Kurzman ID, Henry CJ, Hammer AS, Knapp DW, Hale A, Kruth SA, Klein MK, Klausner J, Norris AM, McCaw D, Straw RC, Withrow SJ. Amputation and carboplatin for treatment of dogs with osteosarcoma: 48 cases (1991 to 1993). *J Vet Intern Med.* 1996 Mar-Apr;10(2):76-81. doi: 10.1111/j.1939-1676.1996.tb02031.x.
41. Amsellem PM, Selmic LE, Wypij JM, Bacon NJ, Culp WT, Ehrhart NP, Powers BE, Stryhn H, Farese JP. Appendicular osteosarcoma in small-breed dogs: 51 cases (1986-2011). *J Am Vet Med Assoc.* 2014 Jul 15;245(2):203-10. doi: 10.2460/javma.245.2.203.
42. Kazmierski KJ, Ogilvie GK, Fettman MJ, Lana SE, Walton JA, Hansen RA, Richardson KL, Hamar DW, Bedwell CL, Andrews G, Chavey S. Serum zinc, chromium, and iron concentrations in dogs with lymphoma and osteosarcoma. *J Vet Intern Med.* 2001 Nov-Dec;15(6):585-8. doi: 10.1892/0891-6640(2001)015<0585:szcaic>2.3.co;2.
43. Axiak-Bechtel SM, Mathew LM, Amorim JR, DeClue AE. Dogs with osteosarcoma have altered pro- and anti-inflammatory cytokine profiles. *Vet Med Sci.* 2019 Nov;5(4):485-493. doi: 10.1002/vms3.191.
44. Leeper H, Viall A, Ruaux C, Bracha S. Preliminary evaluation of serum total cholesterol concentrations in dogs with osteosarcoma. *J Small Anim Pract.* 2017 Oct;58(10):562-569. doi: 10.1111/jsap.12702.
45. Dittmer KE, Pemberton S. A Holistic Approach to Bone Tumors in Dogs and Cats: Radiographic and Histologic Correlation. *Vet Pathol.* 2021 Sep;58(5):841-857. doi: 10.1177/0300985821999832.
46. Vanel M, Blond L, Vanel D. Imaging of primary bone tumors in veterinary medicine: which differences? *Eur J Radiol.* 2013 Dec;82(12):2129-39. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.11.032.
47. Saifuddin A, Burnett SJ, Mitchell R. Pictorial review: ultrasonography of primary bone tumours. *Clin Radiol.* 1998 Apr;53(4):239-46. doi: 10.1016/s0009-9260(98)80119-0.
48. Cho KH, Lee YH, Lee SM, Shahid MU, Suh KJ, Choi JH. Sonography of bone and bone-related diseases of the extremities. *J Clin Ultrasound.* 2004 Nov-Dec;32(9):511-21. doi: 10.1002/jcu.20066.
49. Britt T, Clifford C, Barger A, Moroff S, Drobotz K, Thacher C, Davis G. Diagnosing appendicular osteosarcoma with ultrasound-guided fine-needle aspiration: 36 cases. *J Small Anim Pract.* 2007 Mar;48(3):145-50. doi: 10.1111/j.1748-5827.2006.00243.x.
50. O'Flanagan SJ, Stack JP, McGee HM, Dervan P, Hurson B. Imaging of intramedullary tumour spread in osteosarcoma. A comparison of techniques. *J Bone Joint Surg Br.* 1991 Nov;73(6):998-1001. doi: 10.1302/0301-620X.73B6.1955451.
51. Karnik KS, Samii VF, Weisbrode SE, London CA, Green EM. Accuracy of computed tomography in determining lesion size in canine appendicular osteosarcoma. *Vet Radiol Ultrasound.* 2012 May-Jun;53(3):273-9. doi: 10.1111/j.1740-8261.2012.01930.x.
52. Wallack ST, Wisner ER, Werner JA, Walsh PJ, Kent MS, Fairley RA, Hornof WJ. Accuracy of magnetic resonance imaging for estimating intramedullary osteosarcoma extent in pre-operative planning of canine limb-salvage procedures. *Vet Radiol Ultrasound.* 2002 Sep-Oct;43(5):432-41. doi: 10.1111/j.1740-8261.2002.tb01030.x.

53. Davis GJ, Kapatkin AS, Craig LE, Heins GS, Wortman JA. Comparison of radiography, computed tomography, and magnetic resonance imaging for evaluation of appendicular osteosarcoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2002 Apr 15;220(8):1171-6. doi: 10.2460/javma.2002.220.1171.
54. Sabattini S, Renzi A, Buracco P, Defourny S, Garnier-Moiroux M, Capitani O, Bettini G. Comparative Assessment of the Accuracy of Cytological and Histologic Biopsies in the Diagnosis of Canine Bone Lesions. *J Vet Intern Med.* 2017 May;31(3):864-871. doi: 10.1111/jvim.14696.
55. Mills JN, Griffiths GL. The accuracy of clinical diagnoses by fine-needle aspiration cytology. *Aust Vet J.* 1984 Aug;61(8):269-71. doi: 10.1111/j.1751-0813.1984.tb15546.x.
56. Loukopoulos P, Rozmanec M, Sutton RH. Cytological versus histopathological diagnosis in canine osteosarcoma. *Vet Rec.* 2005 Dec 10;157(24):784. doi: 10.1136/vr.157.24.784.
57. Robertson WW Jr, Janssen HF. Hematoma formation after bone biopsy: a canine model. *South Med J.* 1983 Aug;76(8):966-8. doi: 10.1097/00007611-198308000-00006.
58. Trieu J, Sinnathamby M, Di Bella C, Pianta M, Perera W, Slavin JL, Schlicht SM, Choong PF. Biopsy and the diagnostic evaluation of musculoskeletal tumours: critical but often missed in the 21st century. *ANZ J Surg.* 2016 Mar;86(3):133-8. doi: 10.1111/ans.13251.
59. Mitsuyoshi G, Naito N, Kawai A, Kunisada T, Yoshida A, Yanai H, Dendo S, Yoshino T, Kanazawa S, Ozaki T. Accurate diagnosis of musculoskeletal lesions by core needle biopsy. *J Surg Oncol.* 2006 Jul 1;94(1):21-7. doi: 10.1002/jso.20504.
60. Barger A, Graca R, Bailey K, Messick J, de Lorimier LP, Fan T, Hoffmann W. Use of alkaline phosphatase staining to differentiate canine osteosarcoma from other vimentin-positive tumors. *Vet Pathol.* 2005 Mar;42(2):161-5. doi: 10.1354/vp.42-2-161.
61. Loukopoulos P, Robinson WF. Clinicopathological relevance of tumour grading in canine osteosarcoma. *J Comp Pathol.* 2007 Jan;136(1):65-73. doi: 10.1016/j.jcpa.2006.11.005.
62. Slayter MV. *Histological classification of bone and joint tumors of domestic animals.* Washington, D.C: Armed Forces Institute of Pathology in cooperation with the American Registry of Pathology and the World Health Organization Collaborating Center for Comparative Oncology; 1994.
63. Al-Khan AA, Nimmo JS, Day MJ, Tayebi M, Ryan SD, Kuntz CA, Simcock JO, Tarzi R, Saad ES, Richardson SJ, Danks JA. Fibroblastic Subtype has a Favourable Prognosis in Appendicular Osteosarcoma of Dogs. *J Comp Pathol.* 2020 Apr;176:133-144. doi: 10.1016/j.jcpa.2020.02.011.
64. Selmic LE, Lafferty MH, Kamstock DA, Garner A, Ehrhart NP, Worley DR, Withrow SJ, Lana SE. Outcome and prognostic factors for osteosarcoma of the maxilla, mandible, or calvarium in dogs: 183 cases (1986-2012). *J Am Vet Med Assoc.* 2014 Oct 15;245(8):930-8. doi: 10.2460/javma.245.8.930.
65. Avallone G, Rasotto R, Chambers JK, Miller AD, Behling-Kelly E, Monti P, Berlato D, Valenti P, Roccabianca P. Review of Histological Grading Systems in Veterinary Medicine. *Vet Pathol.* 2021 Sep;58(5):809-828. doi: 10.1177/0300985821999831.
66. Kirpensteijn J, Kik M, Rutteman GR, Teske E. Prognostic significance of a new histologic grading system for canine osteosarcoma. *Vet Pathol.* 2002 Mar;39(2):240-6. doi: 10.1354/vp.39-2-240.

67. Straw RC, Powers BE, Klausner J, Henderson RA, Morrison WB, McCaw DL, Harvey HJ, Jacobs RM, Berg RJ. Canine mandibular osteosarcoma: 51 cases (1980-1992). *J Am Anim Hosp Assoc.* 1996 May-Jun;32(3):257-62. doi: 10.5326/15473317-32-3-257.
68. Schott CR, Tatiarsky LJ, Foster RA, Wood GA. Histologic Grade Does Not Predict Outcome in Dogs with Appendicular Osteosarcoma Receiving the Standard of Care. *Vet Pathol.* 2018 Mar;55(2):202-211. doi: 10.1177/0300985817747329.
69. Cooley DM, Waters DJ. Skeletal neoplasms of small dogs: a retrospective study and literature review. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1997 Jan-Feb;33(1):11-23. doi: 10.5326/15473317-33-1-11.
70. Kent MS, Strom A, London CA, Seguin B. Alternating carboplatin and doxorubicin as adjunctive chemotherapy to amputation or limb-sparing surgery in the treatment of appendicular osteosarcoma in dogs. *J Vet Intern Med.* 2004 Jul-Aug;18(4):540-4. doi: 10.1892/0891-6640(2004)18<540:acadaa>2.0.co;2.
71. Feeney DA, Johnston GR, Grindem CB, Toombs JP, Caywood DD, Hanlon GF. Malignant neoplasia of canine ribs: clinical, radiographic, and pathologic findings. *J Am Vet Med Assoc.* 1982 Apr 15;180(8):927-33.
72. Dickerson ME, Page RL, LaDue TA, Hauck ML, Thrall DE, Stebbins ME, Price GS. Retrospective analysis of axial skeleton osteosarcoma in 22 large-breed dogs. *J Vet Intern Med.* 2001 Mar-Apr;15(2):120-4. doi: 10.1892/0891-6640(2001)015<0120:raoaso>2.3.co;2.
73. Morello E, Buracco P, Martano M, Peirone B, Capurro C, Valazza A, Cotto D, Ferracini R, Sora M. Bone allografts and adjuvant cisplatin for the treatment of canine appendicular osteosarcoma in 18 dogs. *J Small Anim Pract.* 2001 Feb;42(2):61-6. doi: 10.1111/j.1748-5827.2001.tb01993.x.
74. Gorman E, Barger AM, Wypij JM, Pinkerton ME. Cutaneous metastasis of primary appendicular osteosarcoma in a dog. *Vet Clin Pathol.* 2006 Sep;35(3):358-61. doi: 10.1111/j.1939-165x.2006.tb00149.x.
75. Hillers KR, Dernell WS, Lafferty MH, Withrow SJ, Lana SE. Incidence and prognostic importance of lymph node metastases in dogs with appendicular osteosarcoma: 228 cases (1986-2003). *J Am Vet Med Assoc.* 2005 Apr 15;226(8):1364-7. doi: 10.2460/javma.2005.226.1364.
76. Spodnick GJ, Berg J, Rand WM, Schelling SH, Couto G, Harvey HJ, Henderson RA, MacEwen G, Mauldin N, McCaw DL, et al. Prognosis for dogs with appendicular osteosarcoma treated by amputation alone: 162 cases (1978-1988). *J Am Vet Med Assoc.* 1992 Apr 1;200(7):995-9.
77. Nemanic S, London CA, Wisner ER. Comparison of thoracic radiographs and single breath-hold helical CT for detection of pulmonary nodules in dogs with metastatic neoplasia. *J Vet Intern Med.* 2006 May-Jun;20(3):508-15. doi: 10.1892/0891-6640(2006)20[508:cotras]2.0.co;2.
78. Leibman NF, Kuntz CA, Steyn PF, Fettman MJ, Powers BE, Withrow SJ, Dernell WS. Accuracy of radiography, nuclear scintigraphy, and histopathology for determining the proximal extent of distal radius osteosarcoma in dogs. *Vet Surg.* 2001 May-Jun;30(3):240-5. doi: 10.1053/jvet.2001.23351.
79. Oblak ML, Boston SE, Woods JP, Nykamp S. Comparison of concurrent imaging modalities for staging of dogs with appendicular primary bone tumours. *Vet Comp Oncol.* 2015 Mar;13(1):28-39. doi: 10.1111/vco.12016.

80. Parchman MB, Flanders JA, Erb HN, Wallace R, Kallfelz FA. Nuclear medical bone imaging and targeted radiography for evaluation of skeletal neoplasms in 23 dogs. *Vet Surg.* 1989 Nov-Dec;18(6):454-8. doi: 10.1111/j.1532-950x.1990.tb01125.x.
81. Forrest LJ, Dodge RK, Page RL, Heidner GL, McEntee MC, Novotney CA, Thrall DE. Relationship between quantitative tumor scintigraphy and time to metastasis in dogs with osteosarcoma. *J Nucl Med.* 1992 Aug;33(8):1542-7.
82. Lamb CR, Berg J, Bengtson AE. Preoperative measurement of canine primary bone tumors, using radiography and bone scintigraphy. *J Am Vet Med Assoc.* 1990 May 1;196(9):1474-8.
83. Straw RC, Withrow SJ. Limb-sparing surgery versus amputation for dogs with bone tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1996 Jan;26(1):135-43. doi: 10.1016/s0195-5616(96)50012-4.
84. Endicott M. Principles of treatment for osteosarcoma. *Clin Tech Small Anim Pract.* 2003 May;18(2):110-4. doi: 10.1053/svms.2003.36626.
85. Bray JP, Worley DR, Henderson RA, Boston SE, Mathews KG, Romanelli G, Bacon NJ, Liptak JM, Scase TJ. Hemipelvectomy: outcome in 84 dogs and 16 cats. A veterinary society of surgical oncology retrospective study. *Vet Surg.* 2014 Jan;43(1):27-37. doi: 10.1111/j.1532-950X.2013.12080.x.
86. Mitchell KE, Boston SE, Kung M, Dry S, Straw RC, Ehrhart NP, Ryan SD. Outcomes of Limb-Sparing Surgery Using Two Generations of Metal Endoprosthesis in 45 Dogs With Distal Radial Osteosarcoma. A Veterinary Society of Surgical Oncology Retrospective Study. *Vet Surg.* 2016 Jan;45(1):36-43. doi: 10.1111/vsu.12423.
87. Straw RC, Withrow SJ, Powers BE. Management of canine appendicular osteosarcoma. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1990 Jul;20(4):1141-61. doi: 10.1016/s0195-5616(90)50089-3.
88. Liptak JM, Dernell WS, Straw RC, Jameson VJ, Lafferty MH, Rizzo SA, Withrow SJ. Intercalary bone grafts for joint and limb preservation in 17 dogs with high-grade malignant tumors of the diaphysis. *Vet Surg.* 2004 Sep-Oct;33(5):457-67. doi: 10.1111/j.1532-950X.2004.04069.x.
89. Wustefeld-Janssens BG, Séguin B, Ehrhart NP, Worley DR. Analysis of outcome in dogs that undergo secondary amputation as an end-point for managing complications related to limb salvage surgery for treatment of appendicular osteosarcoma. *Vet Comp Oncol.* 2020 Mar;18(1):84-91. doi: 10.1111/vco.12513.
90. Withrow SJ. Surgery for skeletal sarcomas. *Clin Tech Small Anim Pract.* 1998 Feb;13(1):53-8. doi: 10.1016/S1096-2867(98)80028-5.
91. Kuntz CA, Asselin TL, Dernell WS, Powers BE, Straw RC, Withrow SJ. Limb salvage surgery for osteosarcoma of the proximal humerus: outcome in 17 dogs. *Vet Surg.* 1998 Sep-Oct;27(5):417-22. doi: 10.1111/j.1532-950x.1998.tb00150.x.
92. Straw RC, Withrow SJ, Richter SL, Powers BE, Klein MK, Postorino NC, LaRue SM, Ogilvie GK, Vail DM, Morrison WB, et al. Amputation and cisplatin for treatment of canine osteosarcoma. *J Vet Intern Med* 1992 Jul-Aug;6(4):205. doi: 10.1111/j.1939-1676.1991.tb00950.x.
93. Phillips B, Powers BE, Dernell WS, Straw RC, Khanna C, Hogge GS, Vail DM. Use of single-agent carboplatin as adjuvant or neoadjuvant therapy in conjunction with amputation for

- appendicular osteosarcoma in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2009 Jan-Feb;45(1):33-8. doi: 10.5326/0450033.
94. Barabas K, Milner R, Lurie D, Adin C. Cisplatin: a review of toxicities and therapeutic applications. *Vet Comp Oncol.* 2008 Mar;6(1):1-18. doi: 10.1111/j.1476-5829.2007.00142.x.
95. Mauldin GN, Matus RE, Withrow SJ, Patnaik AK. Canine osteosarcoma. Treatment by amputation versus amputation and adjuvant chemotherapy using doxorubicin and cisplatin. *J Vet Intern Med.* 1988 Oct-Dec;2(4):177-80. doi: 10.1111/j.1939-1676.1988.tb00313.x.
96. Oblak ML, Boston SE, Higginson G, Patten SG, Monteith GJ, Woods JP. The impact of pamidronate and chemotherapy on survival times in dogs with appendicular primary bone tumors treated with palliative radiation therapy. *Vet Surg.* 2012 Apr;41(3):430-5. doi: 10.1111/j.1532-950X.2012.00968.x.
97. Knapp DW, Richardson RC, Bonney PL, Hahn K. Cisplatin therapy in 41 dogs with malignant tumors. *J Vet Intern Med.* 1988 Jan-Mar;2(1):41-6. doi: 10.1111/j.1939-1676.1988.tb01976.x.
98. Heidner GL, Page RL, McEntee MC, Dodge RK, Thrall DE. Treatment of canine appendicular osteosarcoma using cobalt 60 radiation and intraarterial cisplatin. *J Vet Intern Med.* 1991 Nov-Dec;5(6):313-6. doi: 10.1111/j.1939-1676.1991.tb03143.x.
99. London CA, Gardner HL, Mathie T, Stingle N, Portela R, Pennell ML, Clifford CA, Rosenberg MP, Vail DM, Williams LE, Cronin KL, Wilson-Robles H, Borgatti A, Henry CJ, Bailey DB, Locke J, Northrup NC, Crawford-Jakubiak M, Gill VL, Klein MK, Ruslander DM, Thamm DH, Phillips B, Post G. Impact of Toceranib/Piroxicam/Cyclophosphamide Maintenance Therapy on Outcome of Dogs with Appendicular Osteosarcoma following Amputation and Carboplatin Chemotherapy: A Multi-Institutional Study. *PLoS One.* 2015 Apr 29;10(4):e0124889. doi: 10.1371/journal.pone.0124889.
100. Matsuyama A, Schott CR, Wood GA, Richardson D, Woods JP, Mutsaers AJ. Evaluation of metronomic cyclophosphamide chemotherapy as maintenance treatment for dogs with appendicular osteosarcoma following limb amputation and carboplatin chemotherapy. *J Am Vet Med Assoc.* 2018 Jun 1;252(11):1377-1383. doi: 10.2460/javma.252.11.1377.
101. Selmic LE, Griffin LR, Nolan MW, Custis J, Randall E, Withrow SJ. Use of PET/CT and Stereotactic Radiation Therapy for the Diagnosis and Treatment of Osteosarcoma Metastases. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2017 Jan/Feb;53(1):52-58. doi: 10.5326/JAAHA-MS-6359.
102. Brehm A, Wilson-Robles H, Miller T, Jarvis J, Deveau M. Feasibility and safety of whole lung irradiation in the treatment of canine appendicular osteosarcoma. *Vet Comp Oncol.* 2022 Mar;20(1):20-28. doi: 10.1111/vco.12702.
103. Bristow MR, Sageman WS, Scott RH, Billingham ME, Bowden RE, Kernoff RS, Snidow GH, Daniels JR. Acute and chronic cardiovascular effects of doxorubicin in the dog: the cardiovascular pharmacology of drug-induced histamine release. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1980 Sep-Oct;2(5):487-515. doi: 10.1097/00005344-198009000-00002.
104. Rodriguez CO Jr, Crabbs TA, Wilson DW, Cannan VA, Skorupski KA, Gordon N, Koshkina N, Kleinerman E, Anderson PM. Aerosol gemcitabine: preclinical safety and in vivo antitumor activity in osteosarcoma-bearing dogs. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2010 Aug;23(4):197-206. doi: 10.1089/jamp.2009.0773.

105. Freise KJ, Martín-Jiménez T. Pharmacokinetics of gemcitabine and its primary metabolite in dogs after intravenous infusion. *J Vet Pharmacol Ther.* 2006 Apr;29(2):147-52. doi: 10.1111/j.1365-2885.2006.00726.x.
106. McMahan M, Mathie T, Stingle N, Romansik E, Vail D, London C. Adjuvant carboplatin and gemcitabine combination chemotherapy postamputation in canine appendicular osteosarcoma. *J Vet Intern Med.* 2011 May-Jun;25(3):511-7. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.0697.x.
107. Gagnadoux F, Hureaux J, Vecellio L, Urban T, Le Pape A, Valo I, Montharu J, Leblond V, Boisdron-Celle M, Lerondel S, Majoral C, Diot P, Racineux JL, Lemarie E. Aerosolized chemotherapy. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2008 Mar;21(1):61-70. doi: 10.1089/jamp.2007.0656.
108. Marconato L, Buracco P, Polton GA, Finotello R, Stefanello D, Skor O, Bicanova L, Capitani O, Floch F, Morello E, Camerino MT, Smallwood K, Sabattini S. Timing of adjuvant chemotherapy after limb amputation and effect on outcome in dogs with appendicular osteosarcoma without distant metastases. *J Am Vet Med Assoc.* 2021 Oct 1;259(7):749-756. doi: 10.2460/javma.259.7.749.
109. Minniti G, Goldsmith C, Brada M. Radiotherapy. *Handb Clin Neurol.* 2012;104:215-28. doi: 10.1016/B978-0-444-52138-5.00016-5.
110. Ahmad SS, Duke S, Jena R, Williams MV, Burnet NG. Advances in radiotherapy. *BMJ.* 2012 Dec 4;345:e7765. doi: 10.1136/bmj.e7765.
111. Poon AC, Matsuyama A, Mutsaers AJ. Recent and current clinical trials in canine appendicular osteosarcoma. *Can Vet J.* 2020 Mar;61(3):301-308.
112. Nolan MW, Green NA, DiVito EM, Lascelles BDX, Haney SM. Impact of radiation dose and pre-treatment pain levels on survival in dogs undergoing radiotherapy with or without chemotherapy for presumed extremity osteosarcoma. *Vet Comp Oncol.* 2020 Dec;18(4):538-547. doi: 10.1111/vco.12576.
113. Walter CU, Dernell WS, LaRue SM, Lana SE, Lafferty MH, LaDue TA, Withrow SJ. Curative-intent radiation therapy as a treatment modality for appendicular and axial osteosarcoma: a preliminary retrospective evaluation of 14 dogs with the disease. *Vet Comp Oncol.* 2005 Mar;3(1):1-7. doi: 10.1111/j.1476-5810.2005.00062.x.
114. Martin TW, Griffin L, Custis J, Ryan SD, Lafferty M, Boss MK, Regan D, Rao S, Leary D, Withrow SJ, LaRue SM. Outcome and prognosis for canine appendicular osteosarcoma treated with stereotactic body radiation therapy in 123 dogs. *Vet Comp Oncol.* 2021 Jun;19(2):284-294. doi: 10.1111/vco.12674.
115. Ramirez O 3rd, Dodge RK, Page RL, Price GS, Hauck ML, LaDue TA, Nutter F, Thrall DE. Palliative radiotherapy of appendicular osteosarcoma in 95 dogs. *Vet Radiol Ultrasound.* 1999 Sep-Oct;40(5):517-22. doi: 10.1111/j.1740-8261.1999.tb00385.x.
116. Mueller F, Poirier V, Melzer K, Nitzl D, Roos M, Kaser-Hotz B. Palliative radiotherapy with electrons of appendicular osteosarcoma in 54 dogs. *In Vivo.* 2005 Jul-Aug;19(4):713-6.
117. Ramanujan V, Krishnamurthy A, Venkataramani K, Kumar C. Pulmonary metastasectomy in primary extremity osteosarcoma: Choosing wisely, along with a brief review of literature. *Indian J Cancer.* 2020 Apr-Jun;57(2):172-181. doi: 10.4103/ijc.IJC_497_18.

118. Batschinski K, Dervisis NG, Kitchell BE. Evaluation of ifosfamide salvage therapy for metastatic canine osteosarcoma. *Vet Comp Oncol.* 2014 Dec;12(4):249-57. doi: 10.1111/j.1476-5829.2012.00355.x.
119. Poirier VJ, Hershey AE, Burgess KE, Phillips B, Turek MM, Forrest LJ, Beaver L, Vail DM. Efficacy and toxicity of paclitaxel (Taxol) for the treatment of canine malignant tumors. *J Vet Intern Med.* 2004 Mar-Apr;18(2):219-22. doi: 10.1892/0891-6640(2004)18<219:eatopt>2.0.co;2.
120. Gilson SD. Principles of surgery for cancer palliation and treatment of metastases. *Clin Tech Small Anim Pract.* 1998 Feb;13(1):65-9. doi: 10.1016/S1096-2867(98)80030-3.
121. O'Brien MG, Straw RC, Withrow SJ, Powers BE, Jameson VJ, Lafferty M, Ogilvie GK, LaRue SM. Resection of pulmonary metastases in canine osteosarcoma: 36 cases (1983-1992). *Vet Surg.* 1993 Mar-Apr;22(2):105-9. doi: 10.1111/j.1532-950x.1993.tb01682.x.
122. Turner H, Séguin B, Worley DR, Ehrhart NP, Lafferty MH, Withrow SJ, Selmic LE. Prognosis for dogs with stage III osteosarcoma following treatment with amputation and chemotherapy with and without metastasectomy. *J Am Vet Med Assoc.* 2017 Dec 1;251(11):1293-1305. doi: 10.2460/javma.251.11.1293.
123. Marchetti V, Giorgi M, Fioravanti A, Finotello R, Citi S, Canu B, Orlandi P, Di Desidero T, Danesi R, Bocci G. First-line metronomic chemotherapy in a metastatic model of spontaneous canine tumours: a pilot study. *Invest New Drugs.* 2012 Aug;30(4):1725-30. doi: 10.1007/s10637-011-9672-y.
124. Elmslie RE, Glawe P, Dow SW. Metronomic therapy with cyclophosphamide and piroxicam effectively delays tumor recurrence in dogs with incompletely resected soft tissue sarcomas. *J Vet Intern Med.* 2008 Nov-Dec;22(6):1373-9. doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0179.x.
125. Chan CM, Frimberger AE, Moore AS. Incidence of sterile hemorrhagic cystitis in tumor-bearing dogs concurrently treated with oral metronomic cyclophosphamide chemotherapy and furosemide: 55 cases (2009-2015). *J Am Vet Med Assoc.* 2016 Dec 15;249(12):1408-1414. doi: 10.2460/javma.249.12.1408.
126. Flesner BK, Wood GW, Gayheart-Walsten P, Sonderegger FL, Henry CJ, Tate DJ, Bechtel SM, Donnelly LL, Johnson GC, Kim DY, Wahaus TA, Bryan JN, Reyes N. Autologous cancer cell vaccination, adoptive T-cell transfer, and interleukin-2 administration results in long-term survival for companion dogs with osteosarcoma. *J Vet Intern Med.* 2020 Sep;34(5):2056-2067. doi: 10.1111/jvim.15852.
127. Mason NJ, Gnanandarajah JS, Engiles JB, Gray F, Laughlin D, Gaurnier-Hausser A, Wallecha A, Huebner M, Paterson Y. Immunotherapy with a HER2-Targeting *Listeria* Induces HER2-Specific Immunity and Demonstrates Potential Therapeutic Effects in a Phase I Trial in Canine Osteosarcoma. *Clin Cancer Res.* 2016 Sep 1;22(17):4380-90. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0088.
128. Flint AF, U'Ren L, Legare ME, Withrow SJ, Dernell W, Hanneman WH. Overexpression of the erbB-2 proto-oncogene in canine osteosarcoma cell lines and tumors. *Vet Pathol.* 2004 May;41(3):291-6. doi: 10.1354/vp.41-3-291.
129. Onda M, Matsuda S, Higaki S, Iijima T, Fukushima J, Yokokura A, Kojima T, Horiuchi H, Kurokawa T, Yamamoto T. ErbB-2 expression is correlated with poor prognosis for patients with

- osteosarcoma. *Cancer*. 1996 Jan 1;77(1):71-8. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960101)77:1<71::AID-CNCR13>3.0.CO;2-5.
130. Nardin A, Lefebvre ML, Labroquère K, Faure O, Abastado JP. Liposomal muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine: Targeting and activating macrophages for adjuvant treatment of osteosarcoma. *Curr Cancer Drug Targets*. 2006 Mar;6(2):123-33. doi: 10.2174/156800906776056473.
 131. Kleinerman ES, Maeda M, Jaffe N. Liposome-encapsulated muramyl tripeptide: a new biologic response modifier for the treatment of osteosarcoma. *Cancer Treat Res*. 1993;62:101-7. doi: 10.1007/978-1-4615-3518-8_14.
 132. Meyers PA, Chou AJ. Muramyl tripeptide-phosphatidyl ethanolamine encapsulated in liposomes (L-MTP-PE) in the treatment of osteosarcoma. *Adv Exp Med Biol*. 2014;804:307-21. doi: 10.1007/978-3-319-04843-7_17.
 133. MacEwen EG, Kurzman ID, Rosenthal RC, Smith BW, Manley PA, Roush JK, Howard PE. Therapy for osteosarcoma in dogs with intravenous injection of liposome-encapsulated muramyl tripeptide. *J Natl Cancer Inst*. 1989 Jun 21;81(12):935-8. doi: 10.1093/jnci/81.12.935.
 134. Fahey CE, Milner RJ, Kow K, Bacon NJ, Salute ME. Apoptotic effects of the tyrosine kinase inhibitor, masitinib mesylate, on canine osteosarcoma cells. *Anticancer Drugs*. 2013 Jun;24(5):519-26. doi: 10.1097/CAD.0b013e32836002ba.
 135. Mauchle U, Selvarajah GT, Mol JA, Kirpensteijn J, Verheije MH. Identification of anti-proliferative kinase inhibitors as potential therapeutic agents to treat canine osteosarcoma. *Vet J*. 2015 Aug;205(2):281-7. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.08.006.
 136. Thamm DH, Rose B, Kow K, Humbert M, Mansfield CD, Moussy A, Hermine O, Dubreuil P. Masitinib as a chemosensitizer of canine tumor cell lines: a proof of concept study. *Vet J*. 2012 Jan;191(1):131-4. doi: 10.1016/j.tvjl.2011.01.001.
 137. Hahn KA, Ogilvie G, Rusk T, Devauchelle P, Leblanc A, Legendre A, Powers B, Leventhal PS, Kinet JP, Palmerini F, Dubreuil P, Moussy A, Hermine O. Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. *J Vet Intern Med*. 2009 Jan-Feb;23(1):224. doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0190.x.
 138. Kim C, Matsuyama A, Mutsaers AJ, Woods JP. Retrospective evaluation of toceranib (Palladia) treatment for canine metastatic appendicular osteosarcoma. *Can Vet J*. 2017 Oct;58(10):1059-1064.
 139. London C, Mathie T, Stingle N, Clifford C, Haney S, Klein MK, Beaver L, Vickery K, Vail DM, Hershey B, Ettinger S, Vaughan A, Alvarez F, Hillman L, Kiselow M, Thamm D, Higginbotham ML, Gauthier M, Krick E, Phillips B, Ladue T, Jones P, Bryan J, Gill V, Novasad A, Fulton L, Carreras J, McNeill C, Henry C, Gillings S. Preliminary evidence for biologic activity of toceranib phosphate (Palladia®) in solid tumours. *Vet Comp Oncol*. 2012 Sep;10(3):194-205. doi: 10.1111/j.1476-5829.2011.00275.x.
 140. Laver T, London CA, Vail DM, Biller BJ, Coy J, Thamm DH. Prospective evaluation of toceranib phosphate in metastatic canine osteosarcoma. *Vet Comp Oncol*. 2018 Mar;16(1):E23-E29. doi: 10.1111/vco.12328.

141. Milner RJ, Farese J, Henry CJ, Selting K, Fan TM, de Lorimier LP. Bisphosphonates and cancer. *J Vet Intern Med.* 2004 Sep-Oct;18(5):597-604. doi: 10.1892/0891-6640(2004)18<597:bac>2.0.co;2.
142. Shaw NJ, Bishop NJ. Bisphosphonate treatment of bone disease. *Arch Dis Child.* 2005 May;90(5):494-9. doi: 10.1136/adc.2003.036590.
143. Ashton JA, Farese JP, Milner RJ, Lee-Ambrose LM, van Gilder JM. Investigation of the effect of pamidronate disodium on the in vitro viability of osteosarcoma cells from dogs. *Am J Vet Res.* 2005 May;66(5):885-91. doi: 10.2460/ajvr.2005.66.885.
144. Poirier VJ, Huelsmeyer MK, Kurzman ID, Thamm DH, Vail DM. The bisphosphonates alendronate and zoledronate are inhibitors of canine and human osteosarcoma cell growth in vitro. *Vet Comp Oncol.* 2003 Dec;1(4):207-15. doi: 10.1111/j.1476-5810.2003.00026.x.
145. Farese JP, Ashton J, Milner R, Ambrose LL, Van Gilder J. The effect of the bisphosphonate alendronate on viability of canine osteosarcoma cells in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2004 Mar-Apr;40(3-4):113-7. doi: 10.1290/1543-706x(2004)040<0113:teotba>2.0.co;2.
146. Tomlin JL, Sturgeon C, Pead MJ, Muir P. Use of the bisphosphonate drug alendronate for palliative management of osteosarcoma in two dogs. *Vet Rec.* 2000 Jul 29;147(5):129-32. doi: 10.1136/vr.147.5.129.
147. Mbese Z, Aderibigbe BA. Bisphosphonate-Based Conjugates and Derivatives as Potential Therapeutic Agents in Osteoporosis, Bone Cancer and Metastatic Bone Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 26;22(13):6869. doi: 10.3390/ijms22136869.
148. Hoddinott K, Oblak ML, Wood GA, Boston S, Mutsaers AJ. Evaluation of effects of radiation therapy combined with either pamidronate or zoledronate on canine osteosarcoma cells. *Can J Vet Res.* 2019 Jan;83(1):3-10.
149. Fan TM, de Lorimier LP, Charney SC, Hintermeister JG. Evaluation of intravenous pamidronate administration in 33 cancer-bearing dogs with primary or secondary bone involvement. *J Vet Intern Med.* 2005 Jan-Feb;19(1):74-80. doi: 10.1892/0891-6640(2005)19<74:eoipai>2.0.co;2.
150. Fan TM, de Lorimier LP, O'Dell-Anderson K, Lacoste HI, Charney SC. Single-agent pamidronate for palliative therapy of canine appendicular osteosarcoma bone pain. *J Vet Intern Med.* 2007 May-Jun;21(3):431-9. doi: 10.1892/0891-6640(2007)21[431:spfpto]2.0.co;2.
151. Spugnini EP, Vincenzi B, Caruso G, Baldi A, Citro G, Santini D, Tonini G. Zoledronic acid for the treatment of appendicular osteosarcoma in a dog. *J Small Anim Pract.* 2009 Jan;50(1):44-6. doi: 10.1111/j.1748-5827.2008.00635.x.
152. Rizzo MT. Cyclooxygenase-2 in oncogenesis. *Clin Chim Acta.* 2011 Apr 11;412(9-10):671-87. doi: 10.1016/j.cca.2010.12.026.
153. Mullins MN, Lana SE, Dernell WS, Ogilvie GK, Withrow SJ, Ehrhart EJ. Cyclooxygenase-2 expression in canine appendicular osteosarcomas. *J Vet Intern Med.* 2004 Nov-Dec;18(6):859-65. doi: 10.1892/0891-6640(2004)18<859:ceicao>2.0.co;2.
154. Sabino MC, Ghilardi JR, Feia KJ, Jongen JL, Keyser CP, Luger NM, Mach DB, Peters CM, Rogers SD, Schwei MJ, De Filipe C, Mantyh PW. The involvement of prostaglandins in tumorigenesis,

- tumor-induced osteolysis and bone cancer pain. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2002 Dec;2(6):561-2.
155. Kurzman ID, MacEwen EG, Rosenthal RC, Fox LE, Keller ET, Helfand SC, Vail DM, Dubielzig RR, Madewell BR, Rodriguez CO Jr, et al. Adjuvant therapy for osteosarcoma in dogs: results of randomized clinical trials using combined liposome-encapsulated muramyl tripeptide and cisplatin. *Clin Cancer Res.* 1995 Dec;1(12):1595-601.
156. Saam DE, Liptak JM, Stalker MJ, Chun R. Predictors of outcome in dogs treated with adjuvant carboplatin for appendicular osteosarcoma: 65 cases (1996-2006). *J Am Vet Med Assoc.* 2011 Jan 15;238(2):195-206. doi: 10.2460/javma.238.2.195.
157. Yang Q, Chen T, Yao Z, Zhang X. Prognostic value of pre-treatment Naples prognostic score (NPS) in patients with osteosarcoma. *World J Surg Oncol.* 2020 Jan 30;18(1):24. doi: 10.1186/s12957-020-1789-z.
158. Moore AS, Dernell WS, Ogilvie GK, Kristal O, Elmslie R, Kitchell B, Susaneck S, Rosenthal R, Klein MK, Obradovich J, Legendre A, Haddad T, Hahn K, Powers BE, Warren D. Doxorubicin and BAY 12-9566 for the treatment of osteosarcoma in dogs: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Vet Intern Med.* 2007 Jul-Aug;21(4):783-90. doi: 10.1892/0891-6640(2007)21[783:dabftt]2.0.co;2.
159. Wallace J, Matthiesen DT, Patnaik AK. Hemimaxillectomy for the treatment of oral tumors in 69 dogs. *Vet Surg.* 1992 Sep-Oct;21(5):337-41. doi: 10.1111/j.1532-950x.1992.tb01707.x.
160. Schmidt AF, Nielen M, Klungel OH, Hoes AW, de Boer A, Groenwold RH, Kirpensteijn J; V.S.S.O. Investigators. Prognostic factors of early metastasis and mortality in dogs with appendicular osteosarcoma after receiving surgery: an individual patient data meta-analysis. *Prev Vet Med.* 2013 Nov 1;112(3-4):414-22. doi: 10.1016/j.prevetmed.2013.08.011.
161. Kosovsky JK, Matthiesen DT, Marretta SM, Patnaik AK. Results of partial mandibulectomy for the treatment of oral tumors in 142 dogs. *Vet Surg.* 1991 Nov-Dec;20(6):397-401. doi: 10.1111/j.1532-950x.1991.tb00346.x.
162. Sartor AJ, Ryan SD, Sellmeyer T, Withrow SJ, Selmic LE. Bi-institutional retrospective cohort study evaluating the incidence of osteosarcoma following tibial plateau levelling osteotomy (2000-2009). *Vet Comp Orthop Traumatol.* 2014;27(5):339-45. doi: 10.3415/VCOT-14-01-0006.
163. Selmic LE, Ryan SD, Boston SE, Liptak JM, Culp WT, Sartor AJ, Prpich CY, Withrow SJ. Osteosarcoma following tibial plateau leveling osteotomy in dogs: 29 cases (1997-2011). *J Am Vet Med Assoc.* 2014 May 1;244(9):1053-9. doi: 10.2460/javma.244.9.1053.
164. Arthur EG, Arthur GL, Keeler MR, Bryan JN. Risk of Osteosarcoma in Dogs After Open Fracture Fixation. *Vet Surg.* 2016 Jan;45(1):30-5. doi: 10.1111/vsu.12416.
165. Lascelles BD, Dernell WS, Correa MT, Lafferty M, Devitt CM, Kuntz CA, Straw RC, Withrow SJ. Improved survival associated with postoperative wound infection in dogs treated with limb-salvage surgery for osteosarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2005 Dec;12(12):1073-83. doi: 10.1245/ASO.2005.01.011.
166. Hammer AS, Weeren FR, Weisbrode SE, Padgett SL. Prognostic factors in dogs with osteosarcomas of the flat or irregular bones. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1995 Jul-Aug;31(4):321-6. doi: 10.5326/15473317-31-4-321.

167. Romano FR, Heinze CR, Barber LG, Mason JB, Freeman LM. Association between Body Condition Score and Cancer Prognosis in Dogs with Lymphoma and Osteosarcoma. *J Vet Intern Med.* 2016 Jul;30(4):1179-86. doi: 10.1111/jvim.13965.
168. Sivacolundhu RK, Runge JJ, Donovan TA, Barber LG, Saba CF, Clifford CA, de Lorimier LP, Atwater SW, DiBernardi L, Freeman KP, Bergman PJ. Ulnar osteosarcoma in dogs: 30 cases (1992-2008). *J Am Vet Med Assoc.* 2013 Jul 1;243(1):96-101. doi: 10.2460/javma.243.1.96.
169. Bacon NJ, Ehrhart NP, Dernell WS, Lafferty M, Withrow SJ. Use of alternating administration of carboplatin and doxorubicin in dogs with microscopic metastases after amputation for appendicular osteosarcoma: 50 cases (1999-2006). *J Am Vet Med Assoc.* 2008 May 15;232(10):1504-10. doi: 10.2460/javma.232.10.1504.
170. Boston SE, Ehrhart NP, Dernell WS, Lafferty M, Withrow SJ. Evaluation of survival time in dogs with stage III osteosarcoma that undergo treatment: 90 cases (1985-2004). *J Am Vet Med Assoc.* 2006 Jun 15;228(12):1905-8. doi: 10.2460/javma.228.12.1905.
171. Gu R, Sun Y. Does serum alkaline phosphatase level really indicate the prognosis in patients with osteosarcoma? A meta-analysis. *J Cancer Res Ther.* 2018 Jun;14(Supplement):S468-S472. doi: 10.4103/0973-1482.177217.
172. Hao H, Chen L, Huang D, Ge J, Qiu Y, Hao L. Meta-analysis of alkaline phosphatase and prognosis for osteosarcoma. *Eur J Cancer Care.* 2017 Sep;26(5). doi: 10.1111/ecc.12536.
173. LeBlanc AK, Mazcko CN, Cherukuri A, Berger EP, Kisseberth WC, Brown ME, Lana SE, Weishaar K, Flesner BK, Bryan JN, Vail DM, Burton JH, Willcox JL, Mutsaers AJ, Woods JP, Northrup NC, Saba C, Curran KM, Leeper H, Wilson-Robles H, Wustefeld-Janssens BG, Lindley S, Smith AN, Dervisis N, Klahn S, Higginbotham ML, Wouda RM, Krick E, Mahoney JA, London CA, Barber LG, Balkman CE, McCleary-Wheeler AL, Suter SE, Martin O, Borgatti A, Burgess K, Childress MO, Fidel JL, Allstadt SD, Gustafson DL, Selmic LE, Khanna C, Fan TM. Adjuvant Sirolimus Does Not Improve Outcome in Pet Dogs Receiving Standard-of-Care Therapy for Appendicular Osteosarcoma: A Prospective, Randomized Trial of 324 Dogs. *Clin Cancer Res.* 2021 Jun 1;27(11):3005-3016. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0315.
174. Holmes KE, Thompson V, Piskun CM, Kohnken RA, Huelsmeyer MK, Fan TM, Stein TJ. Canine osteosarcoma cell lines from patients with differing serum alkaline phosphatase concentrations display no behavioural differences in vitro. *Vet Comp Oncol.* 2015 Sep;13(3):166-75. doi: 10.1111/vco.12031.
175. Levine AM, Rosenberg SA. Alkaline phosphatase levels in osteosarcoma tissue are related to prognosis. *Cancer.* 1979 Dec;44(6):2291-3. doi: 10.1002/1097-0142(197912)44:6<2291::aid-cncr2820440643>3.0.co;2-s.
176. Coyle VJ, Rassnick KM, Borst LB, Rodriguez CO Jr, Northrup NC, Fan TM, Garrett LD. Biological behaviour of canine mandibular osteosarcoma. A retrospective study of 50 cases (1999-2007). *Vet Comp Oncol.* 2015 Jun;13(2):89-97. doi: 10.1111/vco.12020.
177. Hans EC, Pinard C, van Nimwegen SA, Kirpensteijn J, Singh A, MacEachern S, Naber S, Dudley RM. Effect of surgical site infection on survival after limb amputation in the curative-intent treatment of canine appendicular osteosarcoma: a Veterinary Society of Surgical Oncology retrospective study. *Vet Surg.* 2019 Jan;48(1):112. doi: 10.1111/vsu.13105.

178. Alvarez FJ, Kisseberth W, Hosoya K, Lara-Garcia A, Kosarek C, Murahari S, Au JL, Wientjes MG, Couto J, Couto G. Postoperative adjuvant combination therapy with doxorubicin and noncytotoxic suramin in dogs with appendicular osteosarcoma. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2014 Jan-Feb;50(1):12-8. doi: 10.5326/JAAHA-MS-5958.
179. Séguin B, O'Donnell MD, Walsh PJ, Selmic LE. Long-term outcome of dogs treated with ulnar rollover transposition for limb-sparing of distal radial osteosarcoma: 27 limbs in 26 dogs. *Vet Surg.* 2017 Oct;46(7):1017-1024. doi: 10.1111/vsu.12698.
180. Morello E, Vasconi E, Martano M, Peirone B, Buracco P. Pasteurized tumoral autograft and adjuvant chemotherapy for the treatment of canine distal radial osteosarcoma: 13 cases. *Vet Surg.* 2003 Nov-Dec;32(6):539-44. doi: 10.1111/j.1532-950x.2003.00539.x.
181. Boston SE, Vinayak A, Lu X, Larue S, Bacon NJ, Bleedorn JA, Souza CHM, Ehrhart NP. Outcome and complications in dogs with appendicular primary bone tumors treated with stereotactic radiotherapy and concurrent surgical stabilization. *Vet Surg.* 2017 Aug;46(6):829-837. doi: 10.1111/vsu.12669.
182. Brodey RS, Abt DA. Results of surgical treatment in 65 dogs with osteosarcoma. *J Am Vet Med Assoc.* 1976 Jun 1;168(11):1032-5.
183. Green EM, Adams WM, Forrest LJ. Four fraction palliative radiotherapy for osteosarcoma in 24 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2002 Sep-Oct;38(5):445-51. doi: 10.5326/0380445.
184. Egenvall A, Nodtvedt A, von Euler H. Bone tumors in a population of 400 000 insured Swedish dogs up to 10 y of age: incidence and survival. *Can J Vet Res.* 2007 Oct;71(4):292-9.
185. Endo-Munoz L, Bennett TC, Topkas E, Wu SY, Thamm DH, Brockley L, Cooper M, Sommerville S, Thomson M, O'Connell K, Lane A, Bird G, Peaston A, Matigian N, Straw RC, Saunders NA. Auranofin improves overall survival when combined with standard of care in a pilot study involving dogs with osteosarcoma. *Vet Comp Oncol.* 2020 Jun;18(2):206-213. doi: 10.1111/vco.12533.
186. Hoffman JM, O'Neill DG, Creevy KE, Austad SN. Do Female Dogs Age Differently Than Male Dogs? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018 Jan 16;73(2):150-156. doi: 10.1093/gerona/glx061.
187. Fontes GS, McCarthy RJ, Kutzler MA, Zitek-Morrison E. The effects of sex and neuter status on trauma survival in dogs: A Veterinary Committee on Trauma registry study. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2022 Nov;32(6):756-763. doi: 10.1111/vec.13210.
188. Duffy ME, Anderson CL, Choy K, Fidel JL. Metronomic administration of lomustine following palliative radiation therapy for appendicular osteosarcoma in dogs. *Can Vet J.* 2018 Feb;59(2):136-142.
189. Hahn KA, Legendre AM, Schuller HM. Amputation and dexniguldipine as treatment for canine appendicular osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1997;123(1):34-8. doi: 10.1007/BF01212612.

FACTEURS PRONOSTIQUES DE L'OSTEOSARCOMME APPENDICULAIRE DU CHIEN : REVUE DE LA LITTERATURE ET ETUDE RETROSPECTIVE

Auteur

NICOLAS Romane

Résumé

L'ostéosarcome est la tumeur osseuse primitive la plus fréquente chez le chien. La survie des animaux atteints est très variable, pouvant aller de quelques jours à plusieurs années après le diagnostic. Cette hétérogénéité illustre l'importance de définir des facteurs pronostiques de la survie.

Dans la littérature, de nombreux facteurs ont été étudiés. Il en ressort principalement que l'âge et le poids de l'animal, la localisation de la tumeur ainsi que le traitement mis en place sont des paramètres importants à prendre en compte lors de l'évaluation du pronostic de l'animal.

Notre étude rétrospective atteste que le sexe et le statut reproducteur de l'animal sont également des éléments pronostiques remarquables, quand bien même leur impact sur la survie peut s'exercer sur tout individu, et non exclusivement aux cas d'ostéosarcome.

Le traitement choisi reste, dans la littérature comme dans notre cohorte, un facteur pronostic important.

Mots-clés

Ostéosarcome, pronostic, rétrospectif

Jury

Président du jury : Pr **PAYEN Léa**

Directeur de thèse : Dr **CHAMEL Gabriel**

1er assesseur : Dr **CHAMEL Gabriel**

2ème assesseur : Dr **BELLUCO Sara**