



Open Archive Toulouse Archive Ouverte

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible

This is an author's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/19665>

To cite this version:

Gervais, Chloé. *Étude de la faisabilité de l'échographie cérébrale chez le chien adulte sain pour une investigation des tumeurs cérébrales*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 2017, 71 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS	3
TABLEAUX	4
Introduction	5
PARTIE UNE : ANATOMIE ET HISTOLOGIE DE L'ENCEPHALE DU CHIEN	6
1. Rappels anatomiques de l'encéphale du chien	7
1.1. Le tronc cérébral	8
1.1.1. Myélocéphale	9
1.1.2. Le métencéphale ventral.....	9
1.1.3. Le mésencéphale.....	9
1.1.4. Le diencephale	10
1.2. Le cerveau.....	10
1.2.1. Le cortex :.....	10
1.2.2. Les noyaux de la base.....	11
1.3. Le cervelet	12
1.4. Le système méningé.....	12
2. Structure histologique du cerveau	14
2.1. Cellules d'origine neuro-ectodermique	15
Les astrocytes.....	15
2.1.1.....	15
2.1.2. Les oligodendrocytes	16
2.1.3. Les épendymocytes.....	16
2.2. Cellules d'origine mésodermique	16
2.2.1. Les cellules microgliales	16
PARTIE DEUX : PRESENTATION DES TUMEURS CEREBRALES CHEZ LE CHIEN	18
1. Epidémiologie chez l'homme et le chien	19
1.1. Prévalence des tumeurs du système nerveux central	19
1.1.1. Chez l'homme :.....	19
1.1.2. Chez le chien :	19
2. Classification histologique	19
2.1. Chez l'homme	19
2.2. Classification histologique chez le chien	21
3. Présentation des principaux gliomes canins : approche par la localisation	23
3.1. Autour des ventricules latéraux : Les oligodendrogliomes malins.....	24
3.1.1. Facteurs prédisposants	24
3.1.2. Nature histologique.....	25
3.2. Lobes piriforme, hémisphères cérébraux, thalamus et hypothalamus, tronc cérébral : Les astrocytomes	26
3.2.1. Prédispositions	27
3.2.2. Nature histologique.....	27

3.	Signes cliniques et traitements des gliomes canins.....	29
3.1.	Signes cliniques.....	29
3.2.	Traitement des gliomes canins	30
PARTIE TROIS : TECHNIQUES D'INVESTIGATION ACTUELLES DES GLIOMES CANINS		32
1.	Détection et identification des tumeurs par l'imagerie.....	33
1.1	La tomodensitométrie.....	33
2.2.2.	Le principe	33
2.2.3.	Utilisation pour les gliomes	34
2.2.4.	Intérêts et limites de la technique	38
2.3.	L'imagerie par résonance magnétique.....	38
2.3.1.	Le principe	38
2.3.2.	Applications aux gliomes	40
2.3.3.	Intérêts et limites de l'IRM	41
2.4.	L'échographie	41
2.4.1.	Technique	42
2.4.2.	Applications aux gliomes	43
2.4.3.	Intérêts et limite de l'échographie	44
2.	Les techniques de prélèvements	44
2.1.	La biopsie par résection	44
2.2.	Biopsie stéréotaxique assistée par tomographie ou IRM	45
2.3.	La biopsie assistée par échographie	46
PARTIE IV : CONTRIBUTION EXPERIMENTALE : ECHOGRAPHIE DU TISSU CEREBRAL DU CHIEN SAIN.....		48
1.	Buts de l'étude :.....	49
2.	Matériels et méthodes.....	49
2.1.	Premier protocole	49
2.2.	Deuxième protocole.....	54
3.	Résultats.....	55
4.	Discussion.....	63
4.1.	Qualité des observations.....	63
4.2.	Qualité des prélèvements	64
4.3.	Bilan sur l'utilisation de l'échographie en neuro-oncologie	65
CONCLUSION		65
BIBLIOGRAPHIE		67
ANNEXE 1 : Signes neurologiques et médiane de survie sur des chiens atteints de néoplasie cérébrale.....		71

TABLE DES ILLUSTRATIONS

<i>Figure 1</i> : Topologie de l'encéphale de chien (8).....	7
<i>Figure 2</i> : Etapes du développement de l'encéphale (8)	8
<i>Figure 3</i> : Origine embryologique des différents territoires de l'encéphale (8).....	8
<i>Figure 4</i> : Les divisions du néocortex (8).....	11
<i>Figure 5</i> : Sinus veineux de la dure-mère de l'encéphale de chien (31).....	11
<i>Figure 6</i> : schéma des méninges et des ventricules de l'encéphale du chien (10).....	13
<i>Figure 7</i> : Sites préférentiels des gliomes.....	23
<i>Figure 8</i> : Coupe histologique d'un cerveau atteint d'oligodendrogliome (46).....	24
<i>Figure 9</i> : Coupe histologique dans un oligodendrogliome chez un bouledogue (18).....	26
<i>Figure 10</i> : Coupe transversale d'un cerveau atteint de glioblastome astrocytaire (22).....	26
<i>Figure 11</i> : Scanner tête chien DEXTER ENVT 2015.....	37
<i>Figure 12</i> : Scanner tête chien York ENVT 2015.....	37
<i>Figure 13</i> : Exemple d'une image IRM d'oligodendrogliome en mode T1 (A) et T2 (B) (3).....	41
<i>Figure 14</i> : Cadre stéréotaxique de Kopf (1).....	46
<i>Figure 15</i> : Coupe sagittale encéphale de chien sur le site de craniotomie (32).....	51
<i>Figure 16</i> : Premières étapes du protocole chirurgical (photo prise lors de l'expérimentation ENVT 2016).....	52
<i>Figure 17</i> : Fenêtre échographique après craniotomie (photo prise lors de l'expérimentation ENVT 2016)	52
<i>Figure 18</i> : Schéma des différentes coupes observées.....	53
<i>Figure 19</i> : Fenêtre échographique obtenue a partir du second protocole.....	55
<i>Figure 20</i> : Images échographiques obtenues sur la coupe n°1.....	56
<i>Figure 21</i> : Images échographiques obtenues sur la coupe n°2.....	57
<i>Figure 22</i> : Images échographiques obtenues sur la coupe n°3.....	57
<i>Figure 23</i> : Images échographiques obtenues sur la coupe n°4.....	58
<i>Figure 24</i> : Images échographiques obtenues sur la coupe longitudinale.....	59
<i>Figure 25</i> : Coupe IRM transervale de l'encéphale avec trajet dans le ventricule latéral.....	59
<i>Figure 26</i> : Coupe IRM sagittale de l'encéphale avec trajet dans le ventricule latéral.....	60
<i>Figure 27</i> : Coupe IRM dorsale de l'encéphale avec trajet dans le ventricule latéral.....	60
<i>Figure 28</i> : Coupe IRM transversale avec trajet biopsie 2.....	60
<i>Figure 29</i> : Coupe IRM sagittale avec trajets biopsies 2 et 3.....	61
<i>Figure 30</i> : Coupe IRM dorsale avec trajets biopsies 2 et 3.....	61
<i>Figure 31</i> : Coupe oblique protocole 2.....	62
<i>Figure 32</i> : Coupe sagittale sur le corps calleux.....	63

TABLEAUX

<i>Tableau 1</i> : Tumeurs du tissu neuroépithélial(20).....	20
<i>Tableau 2</i> : Caractéristiques des différents grades de gliomes.....	21
<i>Tableau 3</i> : Essai de classification des tumeurs cérébrales chez le chien (28).....	22
<i>Tableau 4</i> : Tableau récapitulant les informations sur les différents astrocytomes (38).....	29
<i>Tableau 5</i> : Signes directs et indirects des lésions cérébrales au scanner (25).....	35
<i>Tableau 6</i> : Caractéristiques tomодensitométriques des gliomes (45).....	36
<i>Tableau 7</i> : Intensité des différents types tissulaires en fonction des pondérations utilisées à l'IRM...39	39
<i>Tableau 8</i> : Impédance de différents tissus (27).....	42
<i>Tableau 9</i> : Correspondance des fréquences des ultrasons et de la profondeur des tissus (27).....	43

Introduction

De nos jours, la mort d'un individu est bien souvent déterminée par la mort cérébrale de celui-ci, même si la fonction cardiaque est conservée. Il est donc d'une importance primordiale pour le corps médical de savoir prévenir ou guérir les maladies qui touchent notre cerveau. Pourtant, nous nous trouvons encore bien démunis de moyens d'investigation et de traitements face à des processus tumoraux agressifs. Comment contrer un phénomène prolifératif et destructeur sans détériorer le tissu sain environnant, c'est à dire l'essence même de notre personne ? Le premier pas réside sans nul doute dans la réussite des expérimentations animales, en particulier chez le chien. Celui-ci est déjà largement utilisé comme modèle pour comprendre et lutter contre certaines pathologies neurologiques humaines. Par exemple, la dégénérescence des fonctions cognitives du chien avec l'âge peut être rapprochée à l'apparition des signes de la maladie d'Alzheimer chez l'homme. Les modifications histologiques sont alors étudiées chez le chien afin de comprendre le mécanisme chez l'homme. De même, dans le cadre des tumeurs cérébrales agressives que sont les gliomes, l'anatomo-pathologie chez le chien et chez l'homme sont très proches. Il est donc possible d'utiliser le chien comme modèle pour le traitement de cette maladie. Néanmoins pour cela il reste indispensable d'établir avec précision le diagnostic étiologique de gliome, le grade et le stade. Aujourd'hui, le gold standard reste l'analyse histologique de la masse intracranienne.

Le but de cette étude est de montrer l'efficacité de la méthode échographique dans l'investigation du tissu cérébral tant dans sa visualisation que dans ses techniques de prélèvements d'échantillon. Même si la première étape constitue en une analyse sur chien sain, on peut d'ores et déjà projeter cette étude sur un chien atteint de tumeur cérébrale. Ainsi, serait-il possible d'établir un diagnostic étiologique grâce à l'histologie et de faire rentrer les chiens dans des groupes d'études visant à tester des traitements pour lui-même et pour l'homme.

**PARTIE UNE : ANATOMIE ET
HISTOLOGIE DE L'ENCEPHALE DU
CHIEN**

1. Rappels anatomiques de l'encéphale du chien

L'encéphale de chien est constitué anatomiquement de trois parties : le tronc cérébral, le cervelet et le cerveau. (figure 1) (8)

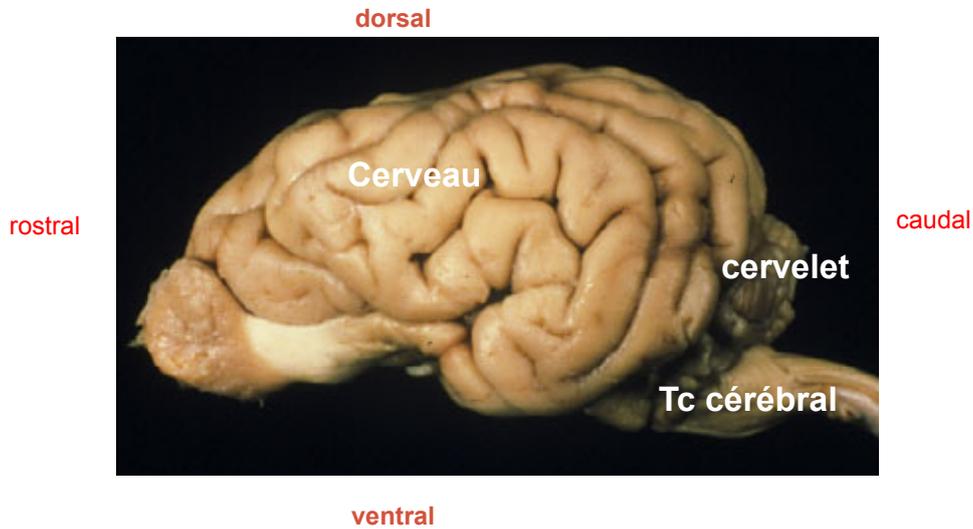


Figure 5: Topologie de l'encéphale de chien (8)

Il est divisé en 5 domaines issus des différentes vésicules embryologiques primitives (figure 2 et 3) :

- Le télencéphale et le diencéphale sont issus du prosencéphale
- Le mésencéphale
- Le métencéphale et le myélocéphale sont issus du rhombencéphale

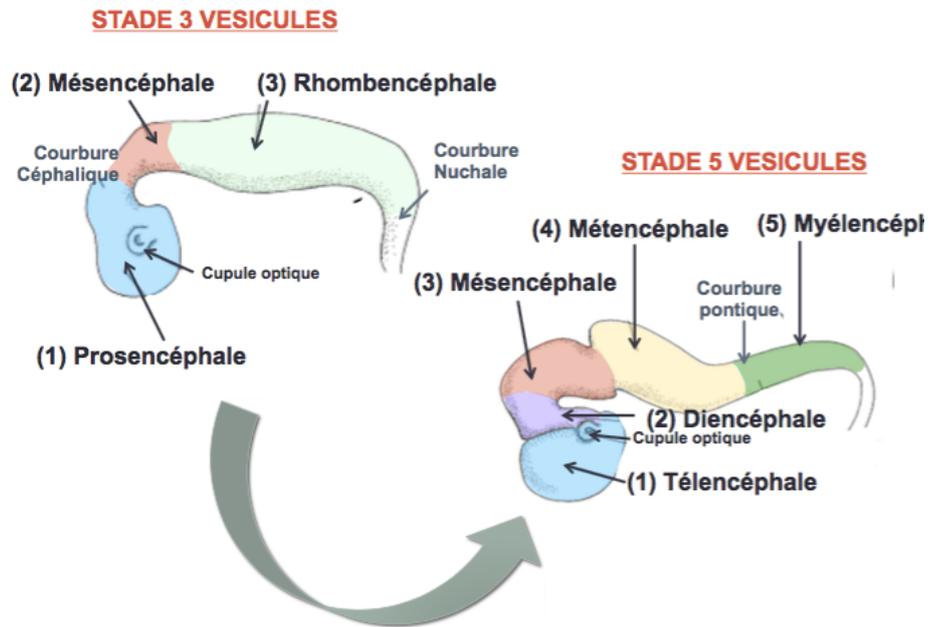


Figure 6: Etapes du développement de l'encéphale (8)

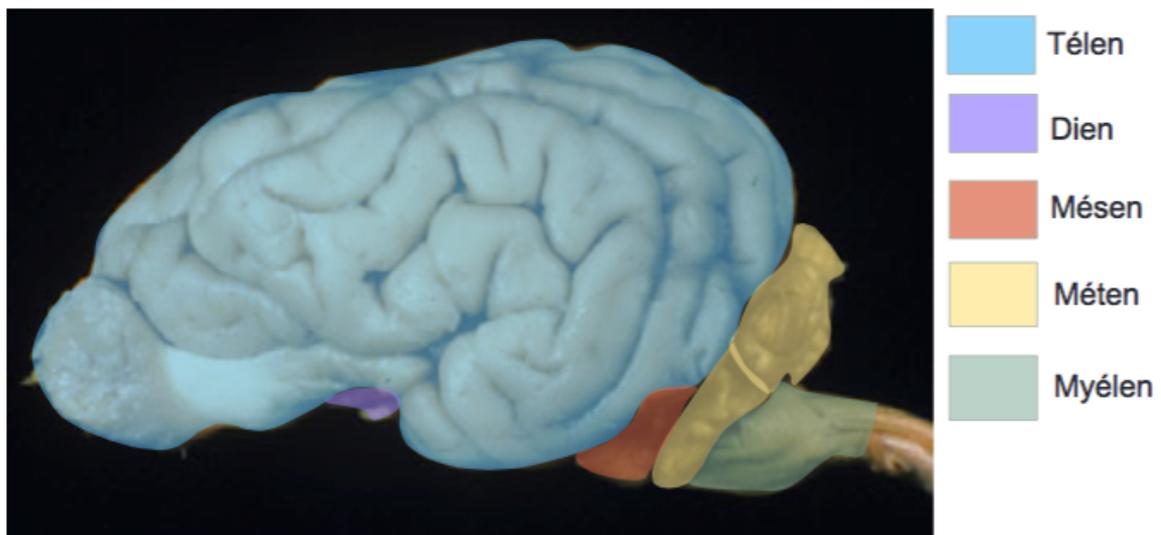


Figure 7 : Origine embryologique des différents territoires de l'encéphale (8)

1.1. Le tronc cérébral

Il est situé en face ventrale, en continuité avec la moelle spinale

Le tronc cérébral joue un rôle important dans :

- L'innervation sensitive et motrice de la tête et du cou via les nerfs crâniens III à XII

- La régulation de la fonction cardiaque et respiratoire via le nerf crânien X
- Le maintien de l'état d'éveil et la régulation du cycle de sommeil via la formation réticulée
- Le dernier relais des voies sensitives et sensorielles grâce au thalamus
- Le système végétatif, dont l'hypothalamus et l'hypophyse en sont les centres

Le tronc cérébral est constitué du myélocéphale, du métencéphale ventral du mésencéphale et du diencephale (8)

1.1.1. Myélocéphale

Il rassemble le voile médullaire caudal, l'obex et IV^o ventricule en face dorsale tandis qu'en face ventrale, on trouve les pyramides (responsables de la motricité volontaire) et les corps trapézoïdes impliqués dans les voies acoustiques. Ils forment la substance blanche. On y observe aussi l'émergence des nerfs crâniens VI à XII qui forment la substance grise de continuité spinale. On retrouve également la formation réticulée et les noyaux pontins

1.1.2. Le métencéphale ventral

Ventralement, les structures observées sont celles du pont (avec les lemnisques médiaux et les pédoncules cerebelleux), avec l'émergence du nerf trijumeau. La formation réticulée est toujours présente, ainsi que la substance grise de céphalisation (noyaux pontins). Le pont intervient dans la coordination motrice en liant le cervelet au cerveau.

1.1.3. Le mésencéphale

Ventralement, on y observe le rattachement du cerveau grâce aux pédoncules cérébraux. Le nerf oculomoteur (III) y effectue sa sortie. Le nerf IV (trochléaire) lui sort en face dorsale, proche des collicules (rostraux et caudaux) qui sont eux impliqués dans la vision.

1.1.4. Le diencephale

Il est composé dorsalement du toit du troisième ventricule, de l'épithalamus, du métalthalamus et du thalamus. Les fonctions de ces structures sont essentiellement liées au système végétatif (gestion de la faim, de la soif, du sommeil...). Toutes leurs fonctions ne sont pas encore connues.

Ventralement, il est formé de l'hypothalamus, des nerfs et du chiasma optiques.

1.2. Le cerveau

Il est exclusivement issu du télencéphale. Il est constitué du cortex et des noyaux de la base. Le télencéphale contrôle l'ensemble des fonctions de l'organisme, et il est le siège des facultés cognitives, de la mémoire et de la conscience. (8)

1.2.1. Le cortex :

Subdivisé en Paléocortex, Archéocortex, Néocortex

1.2.1.1. Le paléocortex :

Il est délimité dorsalement du néocortex par le sillon rhinal latéral, et ventralement de l'archéocortex par le sillon endorhinal. Il est constitué des bulbes olfactifs, pédoncules olfactifs et tractus olfactifs, et lobes piriformes. Il est donc impliqué majoritairement dans l'odorat.

1.2.1.2. L'archéocortex :

Il ne constitue plus qu'une petite partie dorsale et ventrale du cortex, du au développement postérieur du néocortex. Dorsalement, il s'agit du gyrus cingulaire. Celui-ci, chez le chien possède un rôle dans la mémoire et dans le choix d'une réponse à une proposition. Ventralement, il est constitué du gyrus denté et de l'hippocampe, tous deux également impliqués dans la mémoire.

1.2.1.3. Le néocortex

C'est la partie la plus large du cortex. Il est séparé du paléocortex par le sillon rhinal et de l'archéocortex par le sillon cingulaire. Chez le chien, il est à l'origine de l'aspect plissé du

cerveau (présence de circonvolutions et gyrus) car les mammifères sont des gyrencéphales.

Il constitue les différents lobes du cerveau (figure 4)(27) :

Lobe frontal : il possède un rôle moteur avec le départ des fibres corticospinales et corticonucléaires

- Lobe pariétal : il est impliqué dans les afférences sensitives
- Lobe temporal : il reçoit des afférences du système vestibulaire et auditif
- Lobe occipital : il possède un rôle dans l'interprétation visuelle

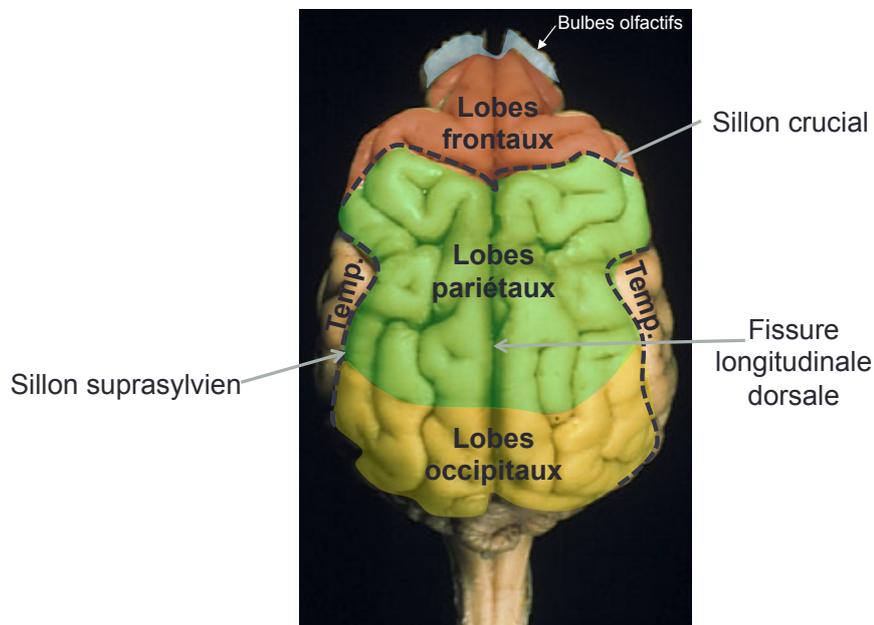


Figure 8: Les divisions du néocortex (8)

1.2.2. Les noyaux de la base

Les noyaux de la base sont :

- le noyau caudé
- le noyau lenticulaire, formé par globus pallidus, le putamen et le claustrum
- Le noyau accumbens
- l'amygdale

1.3.Le cervelet

Il est issu du métencéphale dorsal exclusivement. Il a un rôle important dans la coordination motrice et l'équilibre.

L'architecture en substance blanche et grise est inversée par rapport au cerveau.

1.4.Le système méningé

Le système méningé à la fois couvre le cerveau et sert de périoste à la boîte crânienne. Il est composé de la dure-mère, de l'arachnoïde, de l'espace sous-arachnoïde et de la pie-mère.

La dure-mère est embryologiquement formé de deux membranes. C'est encore le cas dans certaines parties de la boîte crânienne, ce qui permet la progression des vaisseaux (artères et sinus veineux). La plus grosse partie de ce sinus se situe dorsalement, et se nomme le sinus dorsal sagittal. La partie de la dure-mère en relation se nome le *Falx cerebri*. Il communique en partie caudale avec le *Tentorium cerebelli*, qui sépare cerveau et cervelet (figure 5 et 6)(10)(32).

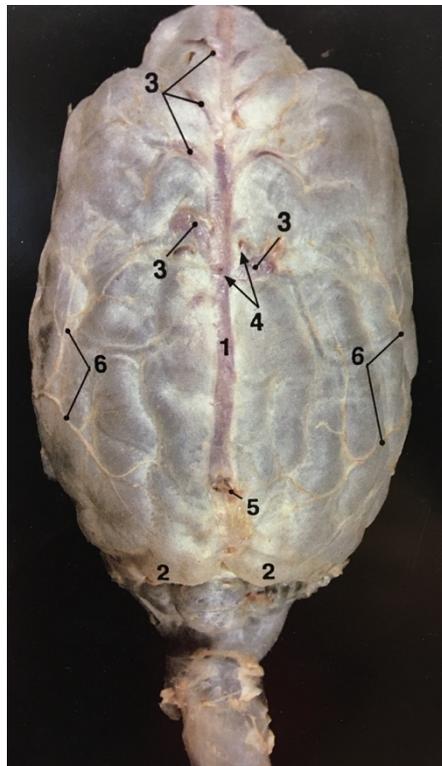


Figure 5: Sinus veineux de la dure-mère de l'encéphale de chien (31)

1 Sinus sagittal dorsal. 2 Sinus transverse. 3 Veines cérébrales dorsales. 4 Veines diploïques frontales (coupées). 5 Sinus sagittal dorsal (coupé - communication avec la portion intraosseuse du sinus transverse). 6 Artère méningée moyenne.

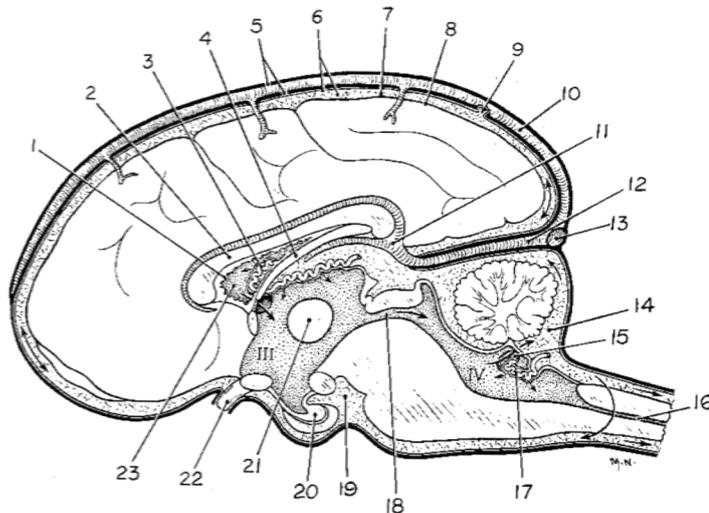


FIGURE 16-15. Schema of meninges and ventricles. Arrows indicate the flow of cerebrospinal fluid. (From Evans, H. E., and A. deLahunta. 1974. *Miller's Guide to the Dissection of the Dog*. Philadelphia, W. B. Saunders Co.)

- | | | |
|--|--|----------------------------|
| 1. Cut edge of septum pellucidum | 9. Arachnoid villus | 17. Choroid plexus |
| 2. Corpus callosum | 10. Dorsal sagittal sinus | 18. Mesencephalic aqueduct |
| 3. Choroid plexus in lateral ventricle | 11. Great cerebral vein | 19. Intercrural cistern |
| 4. Fornix of hippocampus | 12. Straight sinus | 20. Hypophysis |
| 5. Dura mater | 13. Transverse sinus | 21. Interthalamic adhesion |
| 6. Arachnoid membrane and trabeculae | 14. Cerebellomedullary cistern | 22. Optic nerve |
| 7. Subarachnoid space | 15. Lateral aperture of fourth ventricle | 23. Lateral ventricle |
| 8. Pia mater | 16. Central canal | |

Figure 6 : Schéma des méninges et des ventricules de l'encéphale du chien (10)

Les leptoméniges sont constituées de la membrane arachnoïde et de la pie-mère, séparées l'une de l'autre par l'espace sous-arachnoïdien, mais connectées par les trabécules arachnoïdiennes. Les leptoméniges sont issues du feuillet mésodermique qui s'invagine pour donner l'espace sous-arachnoïdien. L'arachnoïde est formée de fibroblastes et de fibres de collagène. La pie-mère en est également composée, avec une membrane basale directement en contact avec le tissu cérébral. Les astrocytes sont les cellules qui forment cette lamina basale gliale. La profondeur de l'espace sous arachnoïde est variable. L'espace le plus large,

favorisant la ponction de liquide cérébro-spinal, se situe à l'extrémité caudale du cervelet (cisterna cerebellomedullaris).

La pie-mère est relativement vascularisée, puisque tous les vaisseaux qui entrent et sortent du système nerveux central doivent la traverser. Les vaisseaux passant à travers l'espace sous-arachnoïdien sont entourés de fibroblastes issus des leptoméninges. Les gros vaisseaux sont quant à eux entourés par une extension péri-vasculaire de l'espace sous-arachnoïdien. Le diamètre des vaisseaux est réduit au fur et à mesure qu'ils se rapprochent de la pie mère. Sur la lamina basale, les astrocytes contractent les vaisseaux afin que leur diamètre soit réduit : c'est la barrière hémato-méningée.

2. Structure histologique du cerveau

La neuroglie est la principale matière du cerveau. Elle regroupe microglie, épendymocytes, astrocytes et oligodendrocytes.

Ces cellules sont classées selon leur origine embryologique

- Cellules d'origine neuro-ectodermique, formant :
 - La macroglie : astrocytes et oligodendrocytes
 - La névroglie épithéliale : épendymocytes
- Cellules d'origine mésodermique, formant :
 - La microglie : cellules microgliales
 - Les capillaires sanguins

Contrairement aux neurocytes, les cellules de la neuroglie conservent toute leur vie la capacité de se multiplier. Ces cellules établissent d'étroits contacts avec les neurones et représentent en volume plus de la moitié du tissu nerveux. Elles sont responsables de la protection, de la nutrition et du maintien de la structure du tissu nerveux.

2.1. Cellules d'origine neuro-ectodermique

2.1.1. Les astrocytes

Les astrocytes sont de volumineuses cellules contenant un noyau ovale et ayant de nombreux prolongements radiaires, ce qui leur donne une forme étoilée. Ces prolongements contiennent un cytosquelette de filaments intermédiaires appelés protéines gliales fibrillaires acides (PGFA)

On trouve des astrocytes de deux types :

- Les astrocytes fibreux, surtout dans la substance blanche et en faible nombre. Ils possèdent de longs prolongements riches en PGFA et myélinisés.
- Les astrocytes protoplasmiques, surtout dans la substance grise. Ils possèdent des prolongements pauvres en PGFA, courts, sinueux et très ramifiés. A l'inverse, ils sont riches en corps cellulaire.

Ils assurent plusieurs fonctions :

Premièrement, ils assurent une barrière entre le compartiment circulant et les neurones assurant un rôle nourricier, de soutien, d'isolement et de régularisation des échanges. En effet, ils offrent une matrice structurale dans laquelle baignent les neurones et assurent la régularisation des échanges en formant la barrière hémato-encéphalique ou membrane limitante gliale.

Ils permettent le maintien d'un environnement biochimique et métabolique relativement stables, et isolent les neurones des éventuelles toxines circulantes.

D'autre part, ils aident à la migration des cellules nerveuses au cours du développement embryonnaire. En effet, ces cellules jouent un rôle important dans la croissance et la différenciation des neurones, en servant de guide mécanique lors de la croissance axonale et détritique en début de vie neuronale.

De plus, ils jouent un rôle essentiel dans les réactions cicatricielles du SNC. En effet, lorsqu'ils sont lésés, il y a alors une hypertrophie des astrocytes qui s'accompagne d'une prolifération de leurs prolongements et d'une production importante de PGFA, formant ainsi une cicatrice astrocytaire dense. Ce phénomène s'appelle la gliose astrocytaire.

Pour finir, ils interviennent dans les défenses immunitaires en assurant le rôle de cellules présentatrices d'antigène, et en produisant de nombreuses cytokines et facteurs de croissance lors de réaction inflammatoire. (13)(28)(36)

2.1.2. Les oligodendrocytes

Les oligodendrocytes sont des cellules plus petites que les astrocytes. Ils ont un noyau arrondi et de nombreux prolongements cytoplasmiques, qui sont plus fins et ne contiennent que peu d'éléments du cytosquelette. Les oligodendrocytes représentent 75% de la population gliale et sont surtout localisés dans la substance blanche.

Ils synthétisent la myéline dans le SNC et vont myéliniser les axones des neurones, grâce à leurs prolongements cytoplasmiques qui sont enroulés autour des axones. Un oligodendrocyte peut myéliniser plus de 50 axones adjacents.

Ils assurent également un rôle de nutrition par passage transcellulaire des nutriments. (28, 36)

2.1.3. Les épendymocytes

Les épendymocytes ou cellules épendymaires sont des cellules cubiques ou prismatiques de type épithéliale qui tapissent les ventricules et le canal de l'épendyme de la moelle épinière. Ils sont formés d'un petit noyau basal, de cils et de microvillosités. Ces cellules constituent donc un revêtement de type épithélial au contact du LCS.

Les cellules sont unies entre elles par des desmosomes, et sont liées aux astrocytes sous-jacents par des prolongements qui se mêlent aux prolongements des astrocytes.

Ils assureraient un rôle dans le passage de substances du LCS dans le tissu nerveux. (36)

2.2. Cellules d'origine mésodermique

2.2.1. Les cellules microgliales

La microglie n'est pas d'origine nerveuse mais dérive du mésenchyme (tissu embryonnaire du 3^{ème} feuillet). Les cellules de la microglie (quantité peu importante) sont des cellules de défense en cas d'agression physique contrairement aux autres cellules de la neuroglie qui ont un rôle de soutien et de conduction ou nutrition.

Les microgliocytes sont des petites cellules allongées, ayant un noyau petit et dense et des prolongements cytoplasmiques courts et très ramifiés.

On distingue trois types de cellules microgliales :

- La microglie amoéboïde ou macrophage du cerveau : On la rencontre au cours du développement et suite à une lésion.
- La microglie ramifiée ou résidente : Elle prolifère surtout pendant la période post- natale et peut se transformer en microglie activée suite à une lésion.
- La microglie activée, ou réactive : Elle possède la capacité de phagocytose mais qui reste cependant faible.

Ces cellules jouent également le rôle de cellules présentatrices d'antigène, car elles expriment les molécules de classe II du Complexe Majeure d'Histocompatibilité (CMH).

PARTIE DEUX : PRESENTATION DES TUMEURS CEREBRALES CHEZ LE CHIEN

1. Epidémiologie chez l'homme et le chien

1.1. Prévalence des tumeurs du système nerveux central

1.1.1. Chez l'homme :

L'incidence des tumeurs intracrâniennes primitives de l'adulte est d'environ 10/ 100 000 habitants par an et la prévalence de 60/100000. Les tumeurs cérébrales malignes représentent 1 à 2 % de l'ensemble des cancers. De part l'atteinte d'un organe vital et dont on ne connaît pas encore le rôle de chaque partie, les tumeurs cérébrales constituent les cancers les plus graves et les plus difficiles à soigner (43).

1.1.2. Chez le chien :

Les tumeurs du système nerveux central représentent 1,5 à 3 % de l'ensemble des tumeurs du chien. Cette faible incidence est à moduler du fait de la réalisation peu fréquente des autopsies du système nerveux central, intracrânien en particulier. Les tumeurs cérébrales apparaissent plus fréquentes chez les chiens que chez les autres espèces domestiques. L'incidence communément admise de ces tumeurs est de 14,5 pour 100 000 chiens (40).

2. Classification histologique

2.1. Chez l'homme

L'histoire des classifications des tumeurs cérébrales se confond avec celle de l'évolution et du développement des techniques d'étude cytologique et histologique du parenchyme cérébral. Après une revue de ces techniques et des découvertes progressives des différents types cellulaires du système nerveux central, les principales classifications des tumeurs gliales sont présentées par ordre chronologique. Les premières classifications sont dues à Bailey et Cushing en 1926 et sont basées sur une théorie histo-embryogénétique. Puis Kernohan introduit, en 1938, puis 1949, le concept d'anaplasie. Les classifications de l'Organisation

Mondiale de la Santé, en 1979, puis 1993 et 2000, retiennent des éléments de ces deux systèmes et introduisent progressivement mais implicitement la notion de critères histologiques de malignité. La classification des tumeurs cérébrales primitives utilisée actuellement est celle de l'OMS (Tableau 1)(43) (20).

<p>Gliomes</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>Tumeurs astrocytaires</i> : – astrocytome pilocytique (grade I) – astrocytome diffus (grade II) – astrocytome anaplasique (grade III) – glioblastome (grade IV) – <i>Tumeurs oligodendrogiales</i> – <i>Gliomes mixtes</i> : oligoastrocytomes
<p>Autres tumeurs</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>Tumeurs épendymaires</i> – <i>Tumeurs mixtes glio-neuronaux</i> – gangliocytome, gangliogliome – tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique (DNET) – <i>Tumeurs pinéale</i> – Tumeurs embryonnaires : – médulloblastome – tumeurs neuroectodermiques primitives (PNET)
<p>Tumeurs méningées primitives</p> <ul style="list-style-type: none"> – Méningiome
<p>Lymphole primitif du système nerveux central</p>
<p>Tumeurs de la région sellaie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Adénome et carcinome hypophysaire – Crâniopharyngiome
<p>Métastases intracrâniennes</p> <ul style="list-style-type: none"> – cérébrales – dures – méningées

Tableau 1: Tumeurs du tissu neuroépithélial(20)

Les métastases cérébrales ne font pas nécessairement l'objet d'une biopsie, si le cancer systémique est connu et à fortiori s'il existe d'autres sites métastatiques. En l'absence de tumeur primitive connue, un examen histologique est nécessaire quand un bilan comprenant un examen cutané, un scanner thoracoabdominal, une mammographie, une étude des marqueurs tumoraux ne permet pas de détecter la néoplasie primitive.

Bénignité et malignité sont des notions relatives pour les tumeurs intracrâniennes primitives.

En effet :

- une tumeur bénigne peut être responsable d'un effet de masse sur les structures de voisinage aboutissant à des déficits majeurs et au décès du patient ;
- une tumeur maligne ne donne qu'exceptionnellement des métastases systémiques ; le décès résulte presque toujours de l'évolution locale de la tumeur (infiltration et effet de masse).

Néanmoins, la classification en grade (de grade I à IV, illustrés sur le tableau 2) des gliomes, établie à partir de l'index mitotique des tumeurs notamment, peut-être corrélée à la valeur pronostic (13).

	Densité cellulaire	Mitose	Prolifération endothéliale	Nécrose
Grade I	+			
Grade II	++	+	0	0
Grade III	+++	++	+	0
Grade IV	+++	++	+++	+++

Tableau 2: Caractéristiques des différents grades de gliomes

Par exemple, l'espérance de vie d'un patient atteint de glioblastome (gliome de grade IV) se situe actuellement entre 12 et 15 mois.

Environ 40 % des tumeurs primitives intracrâniennes sont des méningiomes, 30 % des gliomes et 10 % des adénomes hypophysaires.

2.2. Classification histologique chez le chien

Chez l'animal et le chien en particulier, plusieurs classifications sont répertoriées. La première, établie par Fankhauser en 1974 a longtemps servi de référence en matière de neuro-oncologie vétérinaire. En 1999, Koestner a révisé cette classification et en a établi une nouvelle. Cependant, Cette classification paraît déjà ancienne de par les rapides avancées réalisées depuis en cancérologie canine. Des différences entre cette classification et celle

concernant l'espèce humaine demeurent mais sont moindres qu'avec la classification précédente de Fankhauser.

Une thèse de doctorat vétérinaire, réalisée en 2009, reprend cette classification tout en tentant d'y faire figurer les dernières connaissances sur les tumeurs cérébrales (Tableau 3). Les tumeurs issues du tissu neuroépithélial concernant particulièrement notre étude, nous choisissons de ne détailler que la classification les concernant. (21) (34) (35)

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">I. TUMEURS DU TISSU NEUROEPITHELIAL<ul style="list-style-type: none">A. TUMEURS ASTROCYTAIRES<ul style="list-style-type: none">a. Astrocytome de bas grade (Fibrillaire, protoplasmique, gémistocytique)b. Astrocytome de grade intermédiairec. Astrocytome de haut grade (glioblastome)d. Autres astrocytomes<ul style="list-style-type: none">i. Astrocytome pilocytiqueii. Gliosarcomeiii. astroblastomeB. TUMEURS OLIGODENDROGLIALES<ul style="list-style-type: none">a. Oligodendrogliome béninb. Oligodendrogliome malinC. GLIOMES MIXTESD. TUMEUR EPENDYMAIREE. TUMEUR DES PLEXUS CHOROIDESF. AUTRES TUMEURSII. TUMEURS DES MENINGESIII. TUMEURS ET LYMPHOMES HEMATOPIETIQUEIV. TUMEURS DES CELLULES GERMINATIVESV. TUMEURS DE LA REGION SELLAIREVI. AUTRES TUMEURS |
|--|

Tableau 3 : Essai de classification des tumeurs cérébrales chez le chien (28)

Une étude retrospective publiée en 2013 (34), réalisée sur 10 000 chiens entre 1886 et 2010 tend à montrer que la tumeur cérébrale la plus fréquemment rencontrée chez le chien est le méningiome (51,1%), suivi des tumeurs gliales (36,6%), puis des épendymomes et des tumeurs des plexus choroïdes (5,7%). Une autre étude montre qu'en ce qui concerne les tumeurs non primitives, les plus représentées sont actuellement les métastases d'hémangiosarcome (34). Les tumeurs gliales sont retrouvées principalement chez les races brachycéphales (50% chez le boxer et le Boston terrier)

3. Présentation des principaux gliomes canins : approche par la localisation

Sans perdre de vue l'objectif de notre étude qui porte sur l'échographie cérébrale du chien, nous avons choisi de présenter les principaux gliomes canins en insistant sur leur localisation (figure 7). Si bien que l'on pourrait dès l'examen échographique, orienter le diagnostic tumoral.

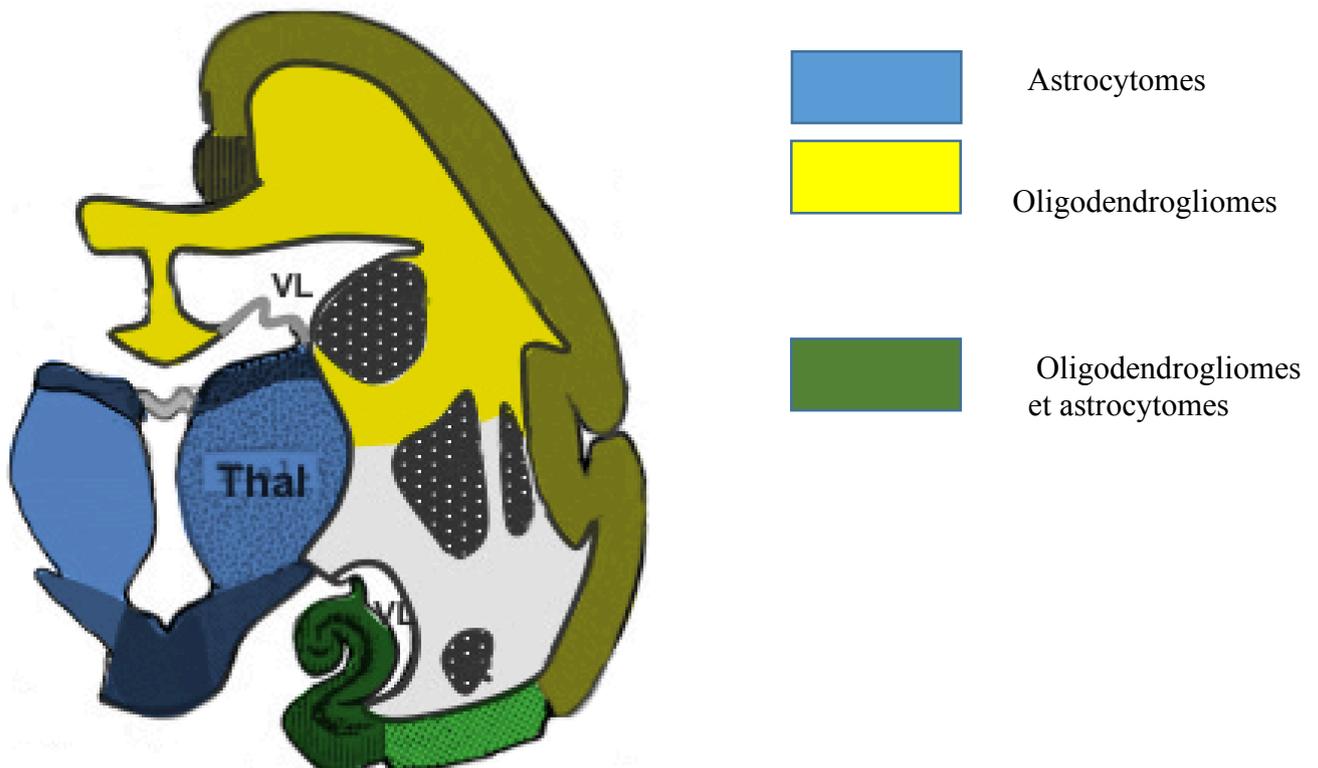


Figure 7 : Site préférentiel des gliomes

Le principal fait est que les gliomes sont des tumeurs intra-axiales exclusivement, souvent logées dans les hémisphères cérébraux. Nous choisissons de présenter les gliomes par fréquence d'apparition, du plus fréquent au plus rare. (37)(40)(3)

3.1. Autour des ventricules latéraux : Les oligodendrogliomes malins

(18) (29) (41) (11) (35) (28)

Au sein des hémisphères cérébraux, ils se situent selon une fréquence décroissante, des bulbes olfactifs et des lobes frontaux, temporaux et piriformes, aux aires occipitales et pariétales. Les localisations médullaires ou au niveau du tronc cérébral sont rares. Ils ont tendance à envahir les ventricules latéraux ou bien les méninges. Macroscopiquement, ils se présentent par une région assez bien délimitée, hémorragique ou d'aspect gélatineux assez caractéristique.

Les oligodendrogliomes sont les gliomes les plus fréquents chez le chien (figure 8).

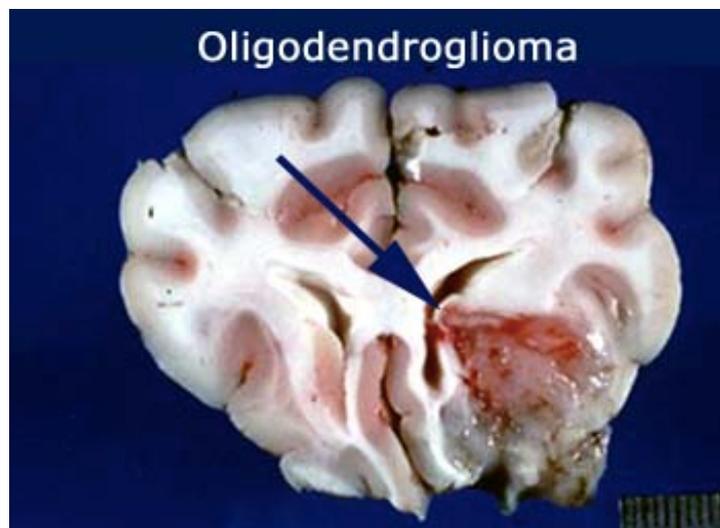


Figure 8 : coupe histologique d'un cerveau atteint d'oligodendrogliome (46)

3.1.1. Facteurs prédisposants

Des études semblent avoir montré que dès l'âge de 7 ans, le chien pouvait développer ce type de tumeur. Cependant de rares cas ont été décrits sur des animaux plus jeunes. Les grandes races semblent développer d'avantage d'oligodendrogliomes que les petites races. Aucune prédisposition de sexe n'a été rapportée. De rares cas ont été décrits chez les chevaux et les moutons. (33)

3.1.2. Nature histologique

3.1.2.1. Oligodendrogliome bénin

Ces tumeurs se caractérisent par des plages denses de cellules uniformes, dont l'arrangement peut être rectiligne, peut former des cordons incurvés ou peut se regrouper en grappes. Les cellules sont rondes, composées d'un cytoplasme faiblement éosinophile. Le noyau de ces cellules est hyperchromatique. On peut observer une importante prolifération de l'endothélium vasculaire. Les cellules néoplasiques peuvent infiltrer le parenchyme nerveux adjacent, ainsi que les espaces périvasculaires.

3.1.2.2. Oligodendrogliome malin

Ces cellules anaplasiques se caractérisent par un noyau de taille augmentée, plus irrégulier et moins basophile qu'au niveau des oligodendrogliomes bénins. Les mitoses sont augmentées, plus particulièrement à la périphérie de la tumeur. Les proliférations vasculaires semblent plus marquées.

Ces tumeurs malignes présentent plus fréquemment des foyers de minéralisation. La réaction du parenchyme environnant est minime, mais une satellitose neuronale et une accumulation de cellules tumorales en bordure des structures vasculaires ne sont pas rares. On peut noter la présence de nombreuses zones microkystiques multifocales, contenant un liquide de type mucineux. Des zones d'hémorragie sont observables. Des zones de nécrose sont souvent visibles, accompagnées de cellules gliales en palissade, comme pour les astrocytomes de haut grade (figure 8).

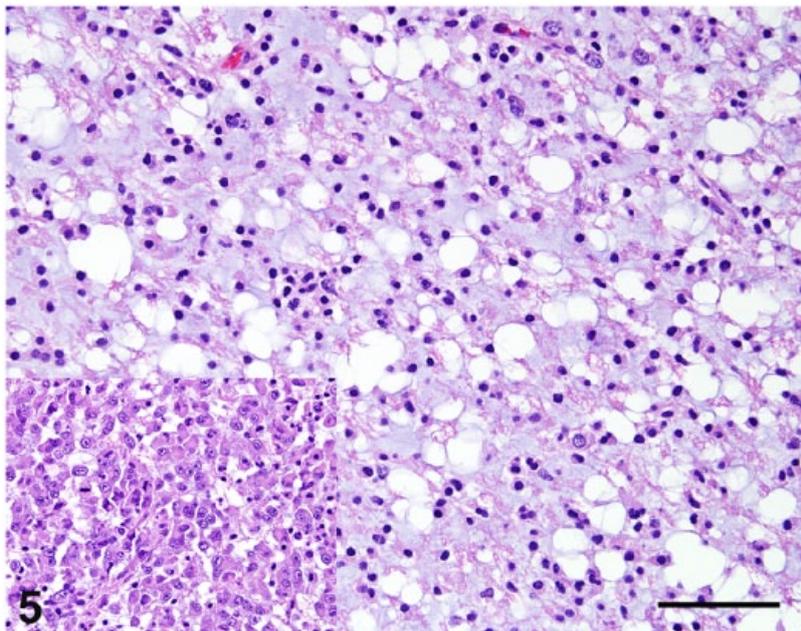


Figure 9 : coupe histologique dans un oligodendrogliome chez un bouledogue (18)

3.2. Lobes piriforme, hémisphères cérébraux, thalamus et hypothalamus, tronc cérébral :
Les astrocytomes

(22) (14)(38)(5)

Aucune donnée n'existe encore quant à la localisation préférentielle des astrocytes de différents grades. Un exemple d'astrocytome est illustré en figure 10.

Ils représentent entre 20 et 28% des gliomes canins.

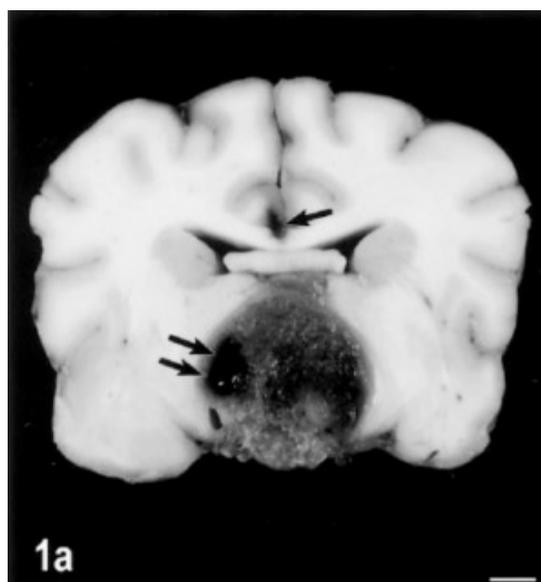


Figure 10 : Coupe transversale d'un cerveau atteint de glioblastome astrocytaire (22)

3.2.1. Prédispositions

Age : environ 8,5 ans. Aucune relation n'a été démontrée entre la prévalence et le sexe chez le chien. A l'inverse chez l'homme, la prévalence augmente chez le sexe masculin.

Les Boxers et les Boston Terrier sont les chiens les plus à risque. Ils ont respectivement 5,2 et 23,3 fois plus de chance de développer un astrocytome que les autres races de chiens.

La prédisposition génétique de ces races là n'a pas encore été clairement établie.

3.2.2. Nature histologique

Différents types d'astrocytomes ont été décrits dans la littérature : astrocytome de bas grade, astrocytomes de grade intermédiaire, et astrocytome de haut grade (ou glioblastome). Il existe aussi des types plus marginaux.

3.2.2.1. Astrocytomes de bas grade

Il en existe de trois types : fibrillaire, protoplasmique, gémistocytique

3.2.2.1.1. Astrocytome fibrillaire

Le phénotype de la cellule tumoral ressemble à un astrocyte classique, sans anomalie du noyau mais avec un cytoplasme réduit. Le facteur GFAP et la protéine S-100 y sont surexprimés. Des microkystes peuvent être présents. Le degré d'infiltration de ces cellules est variable mais peu important.

3.2.2.1.2. Astrocytome protoplasmique

Ce phénotype est moins fréquent que le fibrillaire. Il se présente sous la forme d'astrocytes arrondis, surexprimant le facteur GFAP (gène codant pour la protéine acide gliofibrillaire). Une dégénérescence mucoïde est systématique et il en résulte la formation de microkystes. La cellularité est basse et l'activité mitotique absente.

3.2.2.1.3. Astrocytome gémistocytique

Les grandes cellules dont le noyau est repoussé en périphérie et dont le cytoplasme énorme est pigmenté de grains éosinophiliques sont caractéristiques des astrocytomes gémistocytiques.

3.2.2.2. Astrocytomes de grade intermédiaire

Ils se présentent essentiellement sous la forme fibrillaire. L'index mitotique est plus important et la densité cellulaire est plus élevée

3.2.2.3. Astrocytomes de haut grade ou glioblastomes

Ils correspondent au grade IV de la classification des gliomes humains. La densité cellulaire est très élevée, l'index mitotique aussi. Ils se représentent par des plages nécrotiques autour desquelles sont présentées des cellules tumorales en palissade, orientées perpendiculairement. La microvascularisation y est très développée.

Les plages de nécrose observées sont pathognomoniques du glioblastome et assombrissent gravement le pronostic.

3.2.2.4. Autres astrocytomes

L'astrocytome pilocytique n'a pas encore sa place dans la classification animale du gliome. Néanmoins il a déjà été reconnu chez le chien et il existe dans la classification humaine (grade I). Son pattern ressemble à l'astrocytome fibrillaire.

L'astroblastome n'a été observé que sporadiquement chez le chien. Les cellules tumorales se disposent d'une manière radiale autour des vaisseaux, pouvant entraîner une sclérose de ceux-ci. L'expression cytoplasmique de S-100 et GFAP est abondante. Le grade WHO de cette tumeur n'a pas encore été établi. Le tableau 4 résume les informations sur les astrocytomes.

	Histologic Features ^b							
	CELL	PLEO	MIT	VAS	NEC	GFAP	VIM	SI00
Astrocytic tumors								
Pilocytic	+	-	-	+	-	+/-	+/-	+/-
Gemistocytic	+	-	-	-	-	+	-	+/-
Protoplasmic	+/-	-	-	-	-	+/-	+/-	+/-
Fibrillary	+/-	-	-	-	-	+	+/-	+/-
Anaplastic	+	+	+	-	-	V*	+/-	+/-
Glioblastoma	+ ^d	+	+	+	+	V*	+/-	+/-

^a +, moderate; +/-, low; V*, significantly variable; -, data not available.

^b CELL, cellularity; PLEO, pleomorphism; MIT, mitosis; VAS, vascularity; NEC, necrosis.

^c GFAP, glial fibrillary acidic protein; VIM, vimentin; EGFR,^{5,7,26,73} epidermal growth factor receptor; VEGF,^{16,17,65,73} vascular endothelial growth factor; PDGFR α ,^{16,26} platelet-derived growth factor receptor α ; IGFBP2,²⁶ insulin-like growth factor-binding protein 2; β III,⁷³ β III tubulin.

^d Heterogenous.

Tableau 4 : Tableau récapitulant les informations sur les différents astrocytomes (38)

3. Signes cliniques et traitements des gliomes canins

3.1. Signes cliniques

Les signes cliniques associés à la naissance et à la progression des gliomes concernent principalement le système nerveux, mais sont très variés et non forcément associés au type de tumeur. Le symptôme le plus fruste peut-être un changement de comportement, une attitude agressive soudaine, une désorientation. En fonction de la localisation de la tumeur, on peut également observer de la léthargie, de l'amaurose et enfin des crises convulsives, un décubitus, une atteinte des nerfs crâniens... L'ensemble des signes neurologiques sont rassemblés dans un tableau issu de (12), et publié en **annexe 1**. Ce tableau montre que dans la totalité des cas d'astrocytomes de l'étude, les symptômes initiaux sont un changement de comportement sans déficit neurologique propre. Il est donc important de relever cette information pour envisager précocement des examens complémentaires. Bien sûr il faut corréler cette information avec le reste de l'anamnèse comme la race du chien ou encore son âge qui sont des éléments importants dans la suspicion d'une tumeur. (31)(12)

Une fois le diagnostic établi, la prise en charge du gliome dépendra de la progression de la tumeur, de sa localisation, mais aussi et surtout de la décision des propriétaires.

3.2.Traitement des gliomes canins

(1)(16)

Il existe aujourd'hui différents types de prise en charge, qui peuvent ou non être associés entre eux. Tout d'abord la chirurgie peut être envisagée si la tumeur est accessible et de petite taille. Elle permet dans certains cas d'augmenter considérablement la médiane de survie. D'autre part, elle permet d'établir un diagnostic étiologique par analyse histologique de la masse retirée.

Le traitement par radiothérapie est la seconde prise en charge envisagée. Elle peut être ou non adjuvée à une chirurgie.

Enfin la chimiothérapie est la troisième possibilité de traitement. Néanmoins on possède aujourd'hui très peu de données sur son efficacité et pour cause, cette méthode possède de nombreux désavantages :

- La barrière hémato-méningée constitue un obstacle majeur dans le passage de la plupart des agents de chimiothérapie de la circulation générale au site tumoral intracrânien.
- L'hétérogénéité des cellules tumorales peut être telle, que seules certaines d'entre elles sont sensibles à un agent donné
- Une tumeur peut être sensible à une molécule à des doses toxiques pour les tissus sains environnants.

En revanche, en médecine humaine, la chimiothérapie est de plus en plus utilisée comme thérapie adjuvante dans le traitement des tumeurs gliales, et notamment pour les glioblastomes.

Enfin un traitement palliatif symptomatique peut être envisagé. Il est constitué de corticoïdes et d'anticonvulsivant.

Une étude menée en 2015 publiée dans *Journal of Veterinary Internal Medicine* a tenté de rassembler toutes les données des études précédentes concernant l'efficacité des différents traitements sur les tumeurs cérébrales du chien (16).

La difficulté majeure de cette étude a été de confronter des résultats « comparables », c'est à dire rassembler des études qui ont eu les mêmes critères d'exclusion et d'inclusion, et dans lesquelles les médianes de survies sont clairement rapportées.

Néanmoins, on peut en tirer quelques éléments intéressants. Le premier confirme l'idée selon laquelle un traitement chirurgical et/ou par radiothérapie permet d'augmenter significativement la médiane de survie par rapport à un traitement symptomatique. De même le traitement d'une tumeur extra-axial offre une meilleure médiane de survie qu'un traitement sur une tumeur intra-axiale (gliome) quel qu'en soit sa nature. D'autre part, les données actuelles ne nous permettent pas de privilégier la chirurgie par rapport à la radiothérapie. En effet, les médianes de survie pour chacun des traitements semblent être équivalente. Néanmoins les effets secondaires sont plus importants en cas de radiothérapie. Enfin il a été montré que la chirurgie suite à un traitement par radiothérapie n'apporte pas d'amélioration en terme de médiane de survie. A l'inverse un traitement par radiothérapie adjuvant à une chirurgie peut l'améliorer.

Un traitement précoce des tumeurs cérébrales permet d'augmenter la médiane de survie de l'animal. Encore faut il pouvoir mettre en évidence, voire identifier la tumeur. Pour cela il existe aujourd'hui en médecine vétérinaire des techniques telles que l'imagerie et les prélèvements cellulaires/tissulaires pour nous aider dans le diagnostic.

**PARTIE TROIS : TECHNIQUES
D'INVESTIGATION ACTUELLES DES
GLIOMES CANINS**

1. Détection et identification des tumeurs par l'imagerie

1.1 La tomодensitométrie

2.2.2. Le principe

La tomодensitométrie est une technique d'imagerie médicale qui repose sur la détection de structures anatomiques par leur capacité d'atténuation des rayons X qui les traversent.

Le scanner comporte trois éléments constitutifs :

- Le portique : Il s'agit d'un anneau constitué à la fois d'un tube à rayon X et en face de capteurs (récepteurs à rayons X). Cet ensemble, pour chaque cliché réalisé effectue une rotation de 360° à vitesse constante.
- L'ordinateur : il traite les données brutes reçues par les capteurs du portique. Il forme les images.
- La console : Elle permet de choisir les paramètres nécessaires à la réalisation du scanner, de contrôler et de visualiser les images.

La formation de l'image scanner repose sur la différence d'atténuation des rayons X d'un tissu à l'autre. Les capteurs établissent des coefficients d'atténuation qui sont ensuite convertis en signaux électriques et en informations numériques exploitables par l'ordinateur.

L'objet étudié est tridimensionnel alors que l'image obtenue est bi-dimensionnelle. Une unité de volume est appelée voxel et une unité de surface pixel. La moyenne des valeurs obtenues est calculée pour chaque voxel et convertie en pixel apparaissant sur le moniteur dans une teinte de gris : les pixels élevés apparaissent blanc (os) et les pixels bas apparaissent noir (air). L'ordinateur est capable de distinguer deux mille nuances de densité. Hounsfield les a classés sur une échelle portant son nom (+1000, densité de l'air en noir à l'écran à -1000, densité de l'os en blanc à l'écran, 0 étant la densité de l'eau). Cependant l'œil humain n'étant capable de visualiser qu'une vingtaine de nuances, on choisit souvent de travailler sur des « fenêtres » qui regroupent différentes nuances de gris. Une fenêtre est définie par un niveau et une largeur. La fenêtre os par exemple est une fenêtre large avec un niveau bas permettant d'évaluer les différentes nuances des os, mais confondant presque les tissus mous avec les fluides. Les fenêtres tissus-mous sont au contraire étroites pour optimiser le contraste entre les différents tissus.

Les lésions sont caractérisées d'hypo, iso ou hyperdenses selon qu'elles apparaissent plus sombres ou plus claires que les tissus environnants (la densité de référence pour le SNC étant la matière grise). Les lésions hypodenses sont associées à une perte de cellularité (nécrose) ou à une augmentation de la concentration en eau (œdème) ou en lipide. Alors que les lésions hyperdenses sont souvent dûes à une hypercellularité, des calcifications, des caillots ou des hématomes. (6)(19)(40)(47)

2.2.3. Utilisation pour les gliomes

La détection de ces tumeurs passe par l'observation de signes directs, tels que la variation de densité. Ainsi, une zone hypodense peut traduire la présence d'un œdème d'une nécrose ou d'une accumulation lipidique, alors qu'une zone hyperdense traduit le plus souvent une augmentation de la cellularité, une hémorragie aiguë ou une calcification. L'administration d'un produit de contraste permet également d'observer certains types lésionnels comme des lésions de la barrière hémato-méningée ou une hypervascularisation tumorale.

Des signes indirects permettent également de détecter la présence d'une tumeur. C'est le cas de l'observation d'un effet de masse à l'origine d'un déplacement des structures anatomiques adjacentes, de l'observation de signes d'ostéolyse, d'œdème ou d'hydrocéphalie secondaire. (7)(17)(25)

Le tableau suivant (Tableau 5) présente les signes généraux visibles au scanner lors de tumeurs intracrâniennes :

			Lésions non tumorales	Lésions tumorales
Directs	<i>Variations de densité spontanées</i>	<i>Hypodensité</i>	Œdème Nécrose Lipidose	Œdème et nécrose associés
		<i>Hyperdensité</i>	Hémorragie récente Calcifications	Hypercellularité tumorale
Indirects	<i>Effet de masse</i>		Possible (lésions inflammatoires, ...)	Déplacement des structures anatomiques (ventricule, faux du cerveau, ...)
	<i>Ostéolyse</i>			Ostéolyse des structures osseuses adjacentes

Tableau 5 : signes directs et indirects des lésions cérébrales au scanner (25)

Une étude menée par Turrel et Al. (45) a eu pour but de caractériser d'une manière plus précise les images scanner des différentes tumeurs cérébrales. Nous rapportons ici seulement ce qui concerne les gliomes (Tableau 6) :

Caractéristiques tomodynamométriques	Astrocytome	Oligodendrogliome
Localisation	Fosse rostrale	Fosse rostrale
Orientation	Parenchymateuse	Parenchymateuse
Densité (sans contraste)	Iso- ou hyperdense	Hypodense
Effet de masse	Marqué	Marqué
Œdème péritumoral	marqué	Modéré
Hydrocéphalie	Non	33 %
Taille relative	large	Grande
Renforcement par le produit de contraste	Marqué	Minime
Uniformité du renforcement par le produit de contraste	Non uniforme	Non uniforme
Présence d'une image en anneau	30 %	33 %
Marges	Mal à bien définies	Mal définies
Autres caractéristiques		
Principaux diagnostics différentiels	Abcès, malformations artérioveineuses, lésions radio-induites	Abcès, malformations artérioveineuses, lésions radio-induites.

Tableau 6 : caractéristiques tomodynamométriques des gliomes (45)

D'autre part, voici deux exemples de cas cliniques observés en 2015 à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse grâce à l'installation du nouveau scanner (figure 11 et 12) :

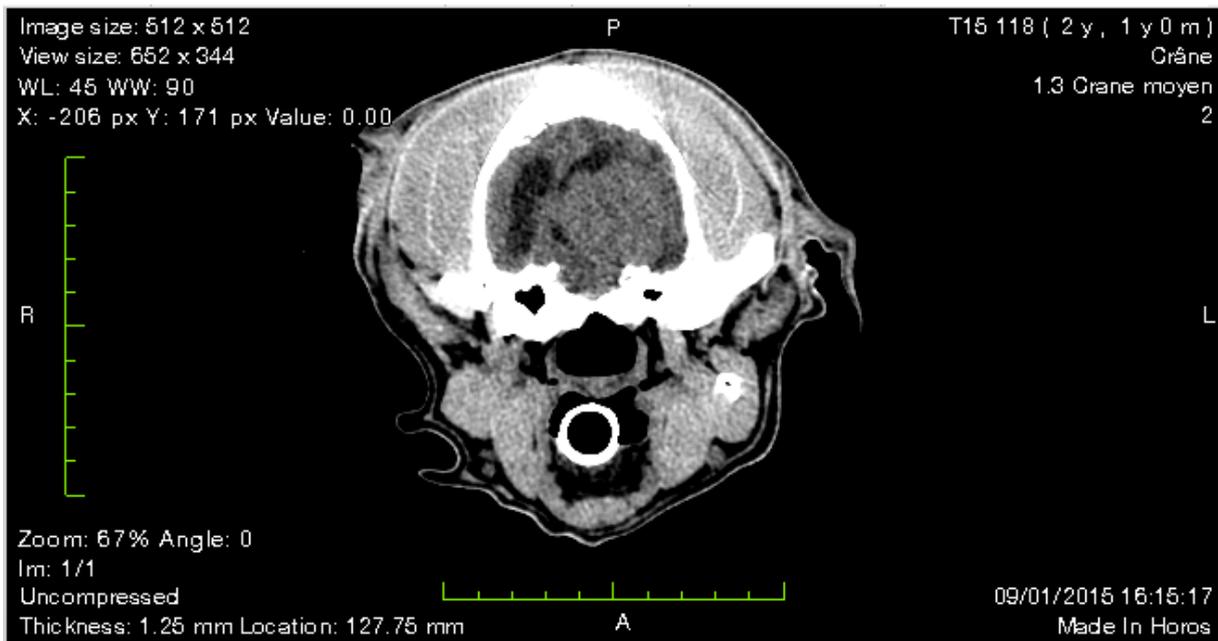


Figure 11 : Scanner tête chien DEXTER ENVT 2015

Voici une image résultant d'un examen scanner crâne sans produit de contraste. Une tumeur intra-axiale est mise en évidence sur un chien avec envahissement du ventricule latéral gauche et déplacement de la faux du cerveau vers la droite.

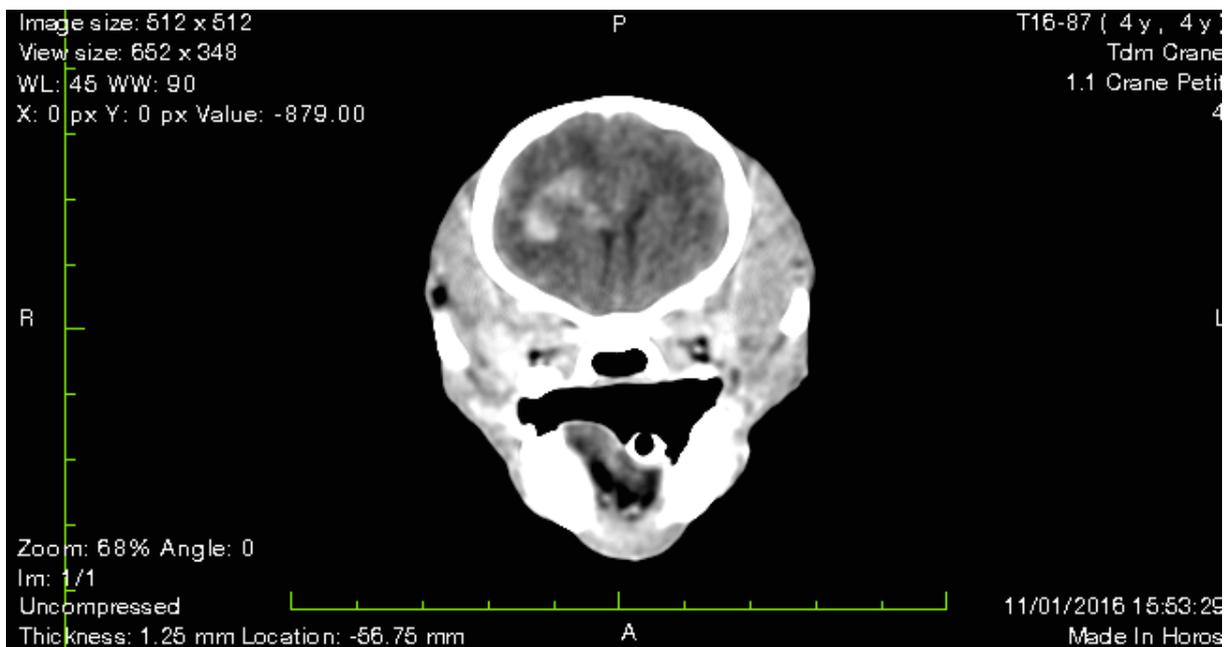


Figure 12 : Scanner tête chien York ENVT 2015

Voici un autre examen scanner crâne avec produit de contraste cette fois-ci, mettant en évidence chez ce Yorkshire une fixation du colorant à proximité du ventricule latéral droit. Dans les deux cas, la présence d'une tumeur intra-axiale a été mise en évidence à l'examen nécropsique.

2.2.4. Intérêts et limites de la technique

Les images scanner ont révolutionné la détection des tumeurs cérébrales chez l'homme et le chien. En effet cette technique offre une bonne résolution dans l'espace et un contraste suffisant pour mettre en évidence les néoplasies (0,5cm). Néanmoins le premier inconvénient est de devoir disposer d'un scanner. De plus les clichés ne peuvent être fait en pré-opératoire ou per-opératoire immédiat car nécessitent un transport de l'animal dans la salle scanner etc... Enfin et surtout, cette technique d'imagerie expose l'animal et les manipulateurs à la radiation par les rayons X. Quant à la qualité des clichés, le scanner offre une moins bonne résolution des tissus mous par rapport aux tissus osseux (même si amélioré avec un produit de contraste), offrant un avantage à la technique IRM. (7)(17)(25)

2.3. L'imagerie par résonance magnétique

2.3.1. Le principe

(1)(19)

L'IRM est fondée sur l'enregistrement d'un signal électromagnétique émis par les protons des différents tissus biologiques. Les atomes d'hydrogène de l'organisme se comportent comme l'aiguille aimantée d'une boussole. Lorsque les tissus du patient sont placés dans un champ magnétique, les atomes d'hydrogène libres s'alignent selon le champ magnétique.

Les tissus sont ensuite exposés à de brèves pulses d'ondes à une radiofréquence qui vont exciter les protons et les déplacer hors de leur position d'origine. Le retour à leur position initiale (relaxation) génère un champ magnétique transformé en un signal enregistré par le système. L'intensité du signal émis dépend de la quantité de protons libres dans le tissu, la

composition biochimique du milieu, la durée de l'envoi des ondes radiofréquence, la fréquence des pulses (appelée temps de répétition ou TR), ainsi que le temps mis par le signal émis pour être enregistré (écho time ou TE). L'ordinateur convertit l'intensité du signal reçu en nuance de gris : Une couleur claire représente des tissus émettant un signal de haute intensité alors qu'une couleur foncée des tissus émettant un signal de faible intensité. Les tissus n'émettant pas de signal dont les os (leurs protons étant liés) apparaissent noirs.

En choisissant le moment d'enregistrement du signal, les images peuvent être pondérées en mode T1 ou en mode T2. La pondération T1 correspond à des intervalles TE et TR courts (respectivement 20-35 et 300-500ms). Dans ce mode, plus les tissus sont riches en eau et plus l'image est noire. La pondération T2 correspond à des intervalles TE et TR longs (respectivement 75-150 et 1500- 2500ms). Dans ce mode, plus les tissus sont riches en eau, plus l'image est blanche, et les images obtenues sont extrêmement sensibles pour différencier subtilement les tissus. Ces deux modes d'interprétation sont complémentaires. Les intensités des différents types tissulaires selon la pondération IRM sont rassemblées dans le Tableau 7 :

Milieu	Pondération en T1	Pondération en T2
Eau	Noir	Blanc
Graisse	Blanc	Noir
Air	Noir	Noir
Os	Noir	Noir
Muscles	Gris	Gris
Produit de contraste (gadolinium)	Blanc	

Tableau 7 : Tableau Intensité des différents types tissulaires en fonction des pondérations utilisées à l'IRM (1)

L'utilisation d'un produit de contraste paramagnétique (gadolinium à 0,1mmol/kg) par voie intra-veineuse va diffuser dans le milieu interstitiel et permettre de rehausser les structures vasculaires et de révéler la perméabilité de la barrière hémato-méningée. Il est intéressant de l'utiliser car un pourcentage de petites tumeurs bénignes restera iso-intense et ne sera donc pas détecté.

Les lésions richement vascularisées apparaissent avec un hypersignal en mode pondération T1.

2.3.2. Applications aux gliomes

Les techniques actuelles d'IRM permettent de détecter des tumeurs intra-axiales et de les distinguer d'accidents cérébraux vasculaires (dans la plupart des cas). Elles permettent également d'avoir une idée du grade de la tumeur ainsi que le type de tumeur. Cette avancée considérable permet, lorsque le prélèvement histologique n'est pas possible, d'orienter le traitement. (3)(4)

R.Timothy Bentley a publié en 2015 une étude mettant en évidence les différentes images IRM en fonction du grade et du type de tumeurs. Les résultats significatifs sont les suivants (3) :

- Le contraste de la tumeur par rapport aux tissus environnants augmente avec son grade. Un glioblastome aura donc un contraste important
- L'hétérogénéité du tissu tumoral en mode T2 augmente avec son grade
- L'envahissement des ventricules est observé plus fréquemment dans une tumeur de stade III par rapport aux stades II et IV.

En ce qui concerne le type de tumeur :

- Les oligodendrogliomes sont plus fréquemment associés à une hypointensité en mode T1 et à un envahissement des ventricules latéraux, comme le suggère la figure 13.

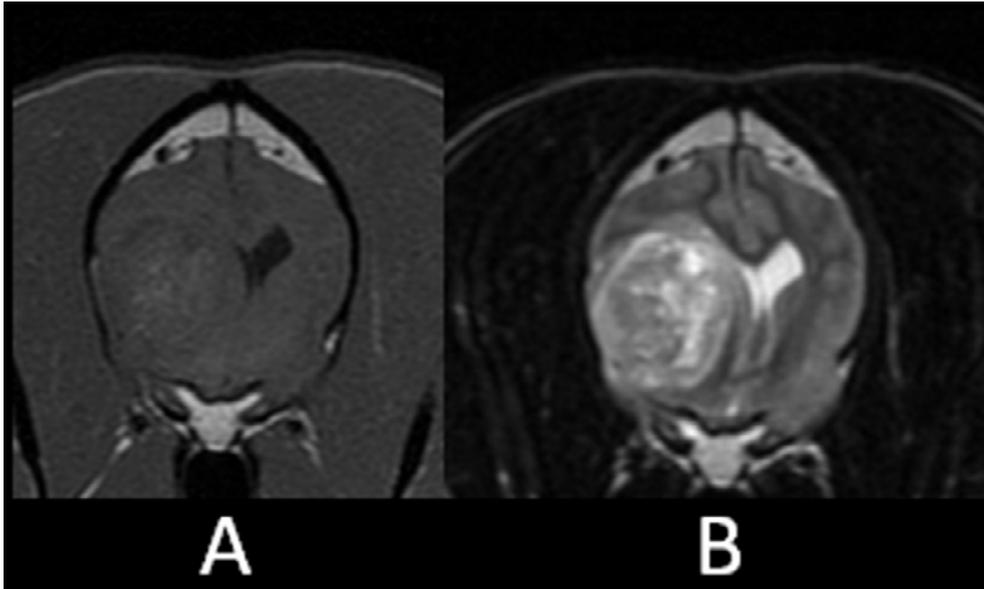


Figure 13 : Exemple d'une image IRM d'oligodendrogliome en mode T1 (A) et T2 (B) (3)

2.3.3. Intérêts et limites de l'IRM

On l'a vu, la technique IRM est aujourd'hui le gold standard pour la détection des tumeurs intra-axiales chez le chien. En effet la résolution des tissus mous est la meilleure parmi toutes les techniques d'imagerie actuelles. De plus, elle permet d'apporter des précisions supplémentaires sur le type et le grade de la tumeur sans avoir les résultats de l'examen histologique. Aucun produit de contraste n'est nécessaire.

L'inconvénient majeur de cette technique outre le prix et la rareté des appareils IRM est celle de l'IRM même à savoir l'interaction avec les métaux. C'est donc un examen irréalisable per-opératoire. (47)

2.4. L'échographie

L'échographie fut une des premières techniques d'imagerie à être utilisée pour avoir des images du cerveau. Elle offre de nombreux avantages.

2.4.1. Technique

L'échographie est la visualisation de la réponse aux ultrasons des différents constituants du corps. En effet, à partir d'un cristal contenu dans la sonde échographique des ultrasons sont formés et envoyés dans différentes directions de l'espace (la fréquence varie de 2 à 20 millions de Htz). En fonction de la nature des tissus et donc de leur impédance (résistance au cheminement du son), des images de différentes échogénicités sont visibles sur l'écran.

Plus la différence d'impédance entre deux tissus est importante, plus l'image formée à l'écran à l'intersection des deux milieux sera blanche. L'impédance de différents tissus est donnée dans le tableau 8.

Tissu ou milieu	Impédance acoustique $\times 10^6 \text{ Kg/m}^2 \text{ s}$
Air	0.0004
Graisse	1.38
Eau	1.54
Cerveau	1.58
Rein	1.62
Muscle	1.70
os	7.8

Tableau 8 : Impédance de différents tissus (27)

La dispersion se produit lorsque l'onde ultrasonore rencontre des particules très petites (< 0.5 mm). Sur une surface irrégulière (ex: parenchyme hépatique granuleux), on aura beaucoup de dispersion, donnant du relief à la structure.

Le phénomène de dispersion augmente avec la fréquence de l'onde incidente. Autrement dit, plus la fréquence augmente plus le grain de l'image est fin. Cependant, plus la fréquence des ondes émises est haute, plus la profondeur d'exploration est restreinte (Tableau 9)

Fréquence des ultrasons émis	Profondeur d'exploration maximale
2.5 - 3.5 MHz	> 15 cm
5 MHz	10 cm
7.5 MHz	5 à 6 cm

Tableau 9 : Correspondance des fréquences des ultrasons et de la profondeur des tissus (27)

Il existe différents modes de traitements des ultrasons. Le mode bidimensionnel est le plus utilisé. Le mode temps mouvement est surtout utilisé lors d'échocardiographie (évaluer la vitesse de raccourcissement des ventricules...) et enfin le mode Doppler permet d'évaluer des flux sanguins (sens, vitesse, caractère turbulent ou laminaire).

Les sondes échographiques de type linéaire envoient des ultrasons de haute fréquence. Elles permettent la visualisation d'un tissu peu profond mais avec une bonne résolution. Les sondes micro-convexe permettent d'avoir une plus grande profondeur de visualisation mais avec une précision moindre. C'est celle-ci que nous utiliserons dans le cadre de l'observation du cerveau. (27)

2.4.2. Applications aux gliomes

Il existe aujourd'hui très peu de données concernant les gliomes observés par échographie. Les rares images observées du cerveau par cette technique sont réalisées sur le jeune animal, grâce à la fenêtre acoustique qu'offre la fontanelle. Une étude réalisée en 2015 montre pour la première fois des clichés établis sur l'adulte grâce à une craniotomie (23). La technique de craniotomie est celle relatée dans la partie IV. Cette étude a pour but de comparer les images obtenues avec ou sans craniotomie. Elle conclut que la craniotomie est bien indispensable pour visualiser le tissu cérébral car l'os du crâne entraîne la formation d'artéfacts qui cachent

les tissus sous-jacent à l'échographie. De plus, par cette technique nous obtenons des images de très bonne qualité, comparables à celles que pourraient donner un scanner. (1)

2.4.3. Intérêts et limite de l'échographie

L'échographie est une technique d'imagerie abordable d'un point de vue budgétaire et d'interprétation. Elle est donc bien plus répandue dans les cliniques vétérinaires aujourd'hui que ne le sont le scanner ou l'IRM. Elle offre un contraste suffisant pour observer une masse dans le tissu cérébral et enfin son absence d'interaction et de rayonnement pourrait en faire une technique simple d'utilisation dans le cadre de recherche de tumeurs cérébrales, en pré ou per-opératoire. Elle permet également de réaliser en suivant une biopsie cérébrale guidée. L'inconvénient majeur est la nécessité d'effectuer une craniotomie préalable. De plus, la présence de saignement ou de gaz peuvent gêner l'observation. Enfin, la technique échographique est opérateur dépendant. Il est donc nécessaire d'avoir une personne formée et expérimentée dans cette discipline pour avoir des images et des interprétations précises. (47)

2. Les techniques de prélèvements

L'analyse histologique reste aujourd'hui le moyen le plus sûr pour identifier la nature et le grade de la tumeur cérébrale. C'est le seul moyen d'obtenir un diagnostic de certitude. Néanmoins elle nécessite un prélèvement de cellules caractéristiques et sa réalisation au sein du cerveau reste un acte à risque.

2.1. La biopsie par résection

La biopsie par résection est un véritable acte chirurgical : une craniotomie est réalisée permettant ainsi l'accès à la plupart des zones du cerveau (lobes olfactifs, frontaux, pariétaux et occipitaux, et le cervelet) afin de faire un prélèvement. La biopsie obtenue va être utile pour l'évaluation histologique de la tumeur mais ce n'est pas une technique appropriée pour

l'évaluation histologique primaire d'une tumeur préalablement à son traitement définitif. En effet, c'est une technique trop complexe pour pouvoir être proposée comme préalable à la vraie résection chirurgicale de la tumeur. (1)

2.2. Biopsie stéréotaxique assistée par tomodensitométrie ou IRM

En médecine humaine, les cadres stéréotaxiques sont largement répandus. Ceux-ci permettent d'abord une fixité du crâne pendant les opérations de prélèvement, mais aussi d'établir un système de coordonnées dans l'espace. Ce repère permet de localiser avec précision la cible à atteindre. Aujourd'hui en médecine humaine, la neuronavigation permet à l'aide d'images scanner ou IRM préalables de constituer des images virtuelles et de savoir en temps réel quelles zones du cerveau nous traversons.

Bien sûr pour une raison de coût, ce système n'est pas encore applicable aux chiens. Néanmoins, la biopsie stéréotaxique assistée tend à se développer, avec l'amélioration de la technique et l'investissement des propriétaires. Le frein principal à l'adaptation des cadres humains au chien est la forme et la position du crâne. En effet, les chiens ont une variabilité de taille et de forme de crâne (dolichocéphale au brachycéphale). De plus, pour la réalisation des images scanner, l'homme est placé sur le dos tandis que le chien est en position sternale.

Plusieurs systèmes stéréotaxiques ont été testés. C. Balme, étudiante à l'ENVT a répertorié dans sa thèse de doctorat en 2015 (1), l'ensemble des systèmes testés sur le chien en mentionnant leur degré de précision, leurs avantages et leurs inconvénients. En ressort l'idée selon laquelle la meilleure erreur de précision obtenue est d'environ 3mm. Cela signifie qu'il est possible de prélever un échantillon dans une masse d'une taille supérieure à 3mm, ce qui est largement acceptable en médecine vétérinaire (puisque souvent le diagnostic est orienté alors que la lésion est déjà plus grande). De plus, les systèmes les plus récents permettent une bonne fixité de la tête du chien sans y être attaché d'une manière invasive (plus d'attache dans la boîte crânienne, Figure 14)

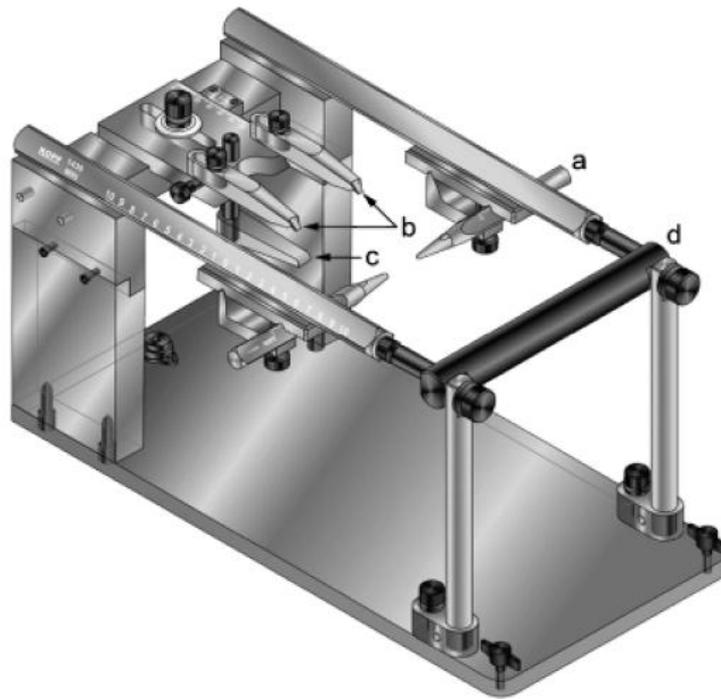


Figure 14: Cadre stéréotaxique de Kopf (1)

(A) barres auriculaires, (B) barres orbitaires, (C) barre de repos de la mâchoire maxillaire, (D) barre transversale pouvant être enlevée si le patient est trop large sans modifier l'intégrité et la stabilité du cadre.

Il existe encore certains freins à l'utilisation de cette technique. Tout d'abord il n'existe pas de cadre canin, et l'adaptation des cadres humains n'est pas toujours facile, surtout suivant la conformation du chien. D'autre part elle exige la réalisation d'un certain nombre de clichés au préalable et pendant la biopsie. Si ce n'est pas encore envisagé avec l'IRM pour une raison de coût évidente, le scanner quant à lui impose un rayonnement ionisant au patient et au personnel.

2.3. La biopsie assistée par échographie

Grâce à cette technique, nous pouvons nous affranchir d'un cadre stéréotaxique car nous voyons en temps réel où se situe notre aiguille à biopsie. (A condition que l'opérateur ait une expérience suffisante). C'est une technique qui offre plus de souplesse dans l'organisation car ne nécessite pas de liaison de la tête du chien avec un cadre, de cliché pendant l'examen et enfin, aucun risque ionisant n'est à considérer avec l'échographie. Néanmoins, une image scanner préalable peut servir à situer correctement la masse à prélever et cette masse doit être visible à l'échographie. Une étude réalisée en 1993 a montré que sur 10 chiens ayant été

prélevés, 100% des prélèvements ont correspondu à la zone cible et que 14 jours après examens aucun des chiens ne présentaient de symptômes neurologiques liés à l'examen. Malheureusement, aucune étude plus récente ne permet de confirmer ces résultats. En effet, il n'existe pas d'autres données sur la biopsie assistée par échographie. La technique a été abandonnée avec l'avènement de la tomodensitométrie et de l'IRM qui semblaient offrir un meilleur contraste d'image. (39)

**PARTIE IV : CONTRIBUTION
EXPERIMENTALE : ECHOGRAPHIE DU
TISSU CEREBRAL DU CHIEN SAIN**

A la vue du manque de données récentes concernant l'application de l'échographie à l'observation du cerveau du chien, le projet était de remettre à jour les informations. Même si l'on peut penser que la craniotomie est un frein majeur à l'utilisation de cette technique par rapport au scanner ou à l'IRM, l'échographie reste néanmoins théoriquement très avantageuse si l'on envisage une biopsie ou une cytoponction d'une masse cérébrale. Le but de notre étude a été donc d'apprécier la faisabilité de l'échographie cérébrale chez le chien adulte sain.

La partie expérimentale se déroule en deux temps. La première partie a consisté en l'échographie suivi de prélèvements sur un cerveau sain de chien, après euthanasie et conservation dans du formol. Les résultats concernant la partie cytoponctions et biopsie scérébrales feront l'objet d'une autre thèse de doctorat vétérinaire (Justine Fabiau, étudiante en quatrième année à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse). Dans un deuxième temps, les mêmes étapes ont été réalisées immédiatement après euthanasie sans méthode de conservation.

1. Buts de l'étude :

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'architecture du cerveau et du tissu cérébral par échographie chez le chien sain dans le but d'utiliser cette technique chez le chien atteint de tumeur cérébrale intra-axiale (et les gliomes particulièrement). D'autre part, nous voulions établir la faisabilité de la biopsie et la cytoponction cérébrale échoguidée.

2. Matériels et méthodes

2.1. Premier protocole

Lors de la première expérience nous avons euthanasié puis congelé le chien. Le protocole d'anesthésie réalisé était DOMITOR-KETAMINE (0,040mg/kg et 5mg/kg respectivement). Après anesthésie, l'animal a été saigné via une cathétérisation des carotides communes. A la

mort de l'animal, du formaldéhyde (10%) a été injecté dans ces mêmes cathéters afin de fixer l'animal. Il a été conservé dans la chambre froide du bâtiment d'anatomie de l'ENVT. Quinze jours après, Une craniotomie rostro-tentoriale a été réalisée au bistouri à lame froide, puis scie circulaire. La dure-mère a été conservée.

2.1.1. Rappels sur la craniotomie rostro-tentoriale

Lors de cette intervention, les structures rencontrées dans l'ordre sont (9) :

- La peau et poils. Ils seront tondues et la zone chirurgicale nettoyée
- Le tissu sous-cutané et la graisse qui seront dilacérés
- Le muscle interscutulaire, divisé d'une manière ipsilatérale (bistouri ou bistouri électrique), puis le muscle temporal.
- Le fascia temporal
- Les os frontal, temporal, pariétal, basisphénoïde. On opérera alors une trépanation de la boîte crânienne

On rencontre ensuite le système méningé ainsi que le cortex cérébral.

Les zones dégagées du cortex mis à vue par la craniotomie sont les différents sillons et circonvolutions, issus du télencéphale. La craniotomie rostro-temporale dégage la zone du sillon supra caudal (légendé n°23 sur la figure 15), et de la circonvolution ectosylvienne moyenne (entre les deux légendes n°23 sur la figure 15), circonvolution ectomarginale moyenne (au dessus de la légende n°22 sur la figure 15).

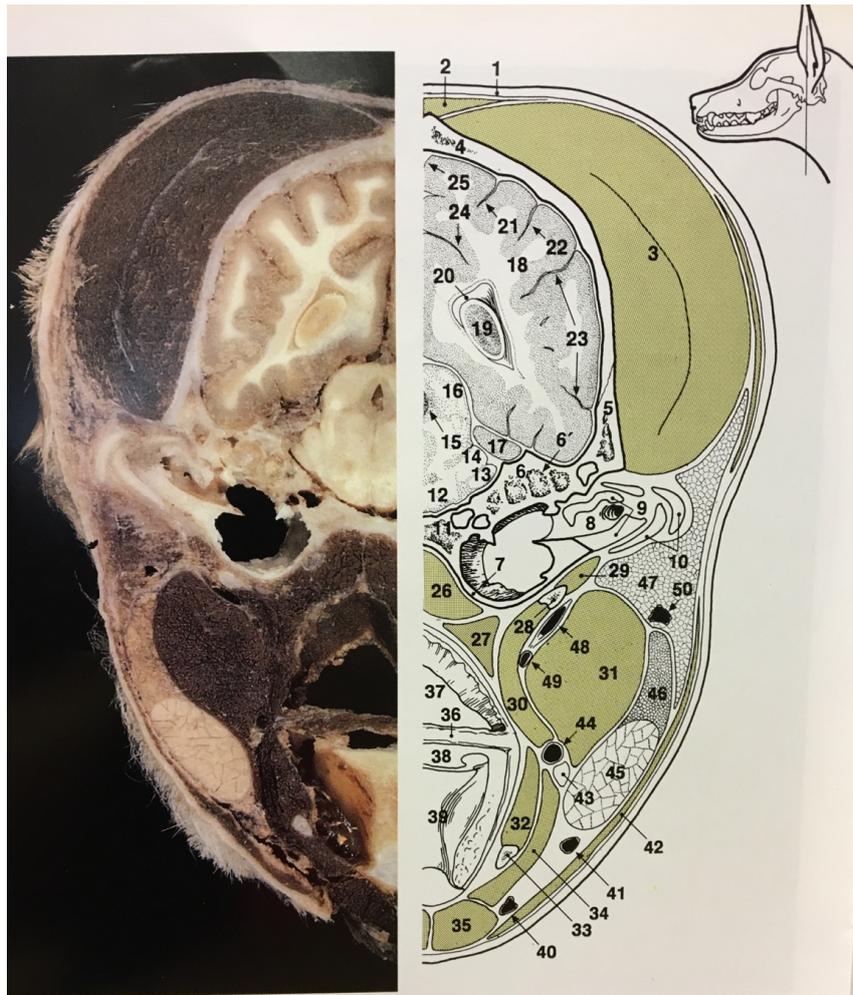


Figure 15 : Coupe sagittale encéphale de chien sur le site de craniotomie (32)

Dans notre cas, nous avons choisi dans un premier temps d'ouvrir une fenêtre large. L'objectif était d'avoir un aperçu échographique le plus large possible du cerveau afin d'émettre des images échographiques de référence de bonne qualité.

L'ouverture réalisée mesure environ 5 cm sur 3, se répartit sur les deux hémisphères cérébraux (figure 16 et 17).



Incision des plans cutané
et sous-cutané

Mis à nu du muscle
temporal

Figure 16 : Premières étapes du protocole chirurgical (photo prise lors de l'expérimentation ENVT 2016)



Mise à nu du
cortex avec
conservation
de la dure-
mère

1 cm

Figure 17 : Fenêtre échographique après craniotomie (photo prise lors de l'expérimentation ENVT 2016)

Pour l'échographie, nous avons utilisé un appareil Echographe Agile Partner KONTRON équipé d'une sonde micro-convexe. La fréquence nous semblant la plus adaptée fut du 8 MHz. Nous avons dans un premier temps utilisé du gel échographique comme interface entre le cerveau et la sonde.

La première série d'images a été réalisée à partir de coupes obliques (la coupe 2 est proche du plan transversal pour la visualisation en vue d'une aide au diagnostic c'est à dire perpendiculaire au pont), la sonde reposant sur la faux du cerveau et pivotant selon un axe cranio-caudal (figure 18).

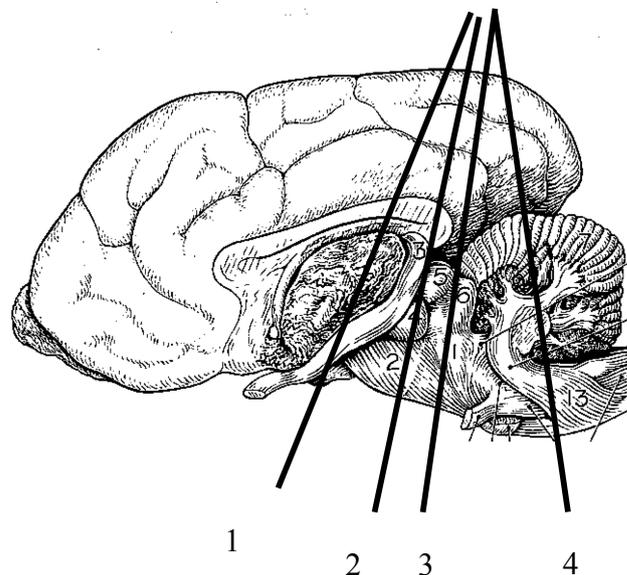


Figure 18: Schéma des différentes coupes observées

De cette manière, nous avons pu identifier sur la première série de clichés un certain nombre de structures du cerveau.

De plus, nous avons pu évaluer l'échogénicité, globalement homogène, du tissu cérébral.

A la suite de l'examen échographique, nous avons réalisé des biopsies échoguidées à l'aide d'aiguille à biopsie (16G). L'objectif était d'évaluer la résistance du tissu cérébral à la pénétration de l'aiguille, la tenue et la qualité du prélèvement, les éventuels dommages visibles à l'échographie causés par le passage de l'aiguille. Enfin, nos prélèvements, réalisés en

majorité dans le cortex, ont eu pour but un examen histologique de cette partie du cerveau (résultats non présentés ici). A la fin de l'examen, le cerveau du chien a été passé à l'IRM de l'hôpital Toulouse Purpan afin de visualiser le trajet des aiguilles à postériori.

2.2. Deuxième protocole

La même expérience a été reconduite deux mois plus tard. Les nouveaux objectifs de l'étude étaient de se rapprocher du modèle « chien vivant ». Ainsi, l'examen échographique a immédiatement suivi l'euthanasie. Le protocole d'euthanasie fut le même que lors de l'expérience préliminaire. Le cerveau n'a pas donc pas été conservé dans du formol et l'animal n'a pas été saigné. La craniotomie a été réduite. La fenêtre échographique ne mesure plus que 2cm sur 1,5 (figure 19). Pour ne pas contaminer d'éventuels prélèvements ainsi que d'agrandir la surface de contact entre le cerveau et la sonde, le gel échographique a été placé dans un gant de latex. Pour cette seconde expérience, deux types de prélèvements ont été testés : la cytoponction à aiguille fine (23G, par carottage ou aspiration), et la biopsie (aiguille à biopsie 16G). Pour rappel, ces résultats ne seront pas présentés ici.

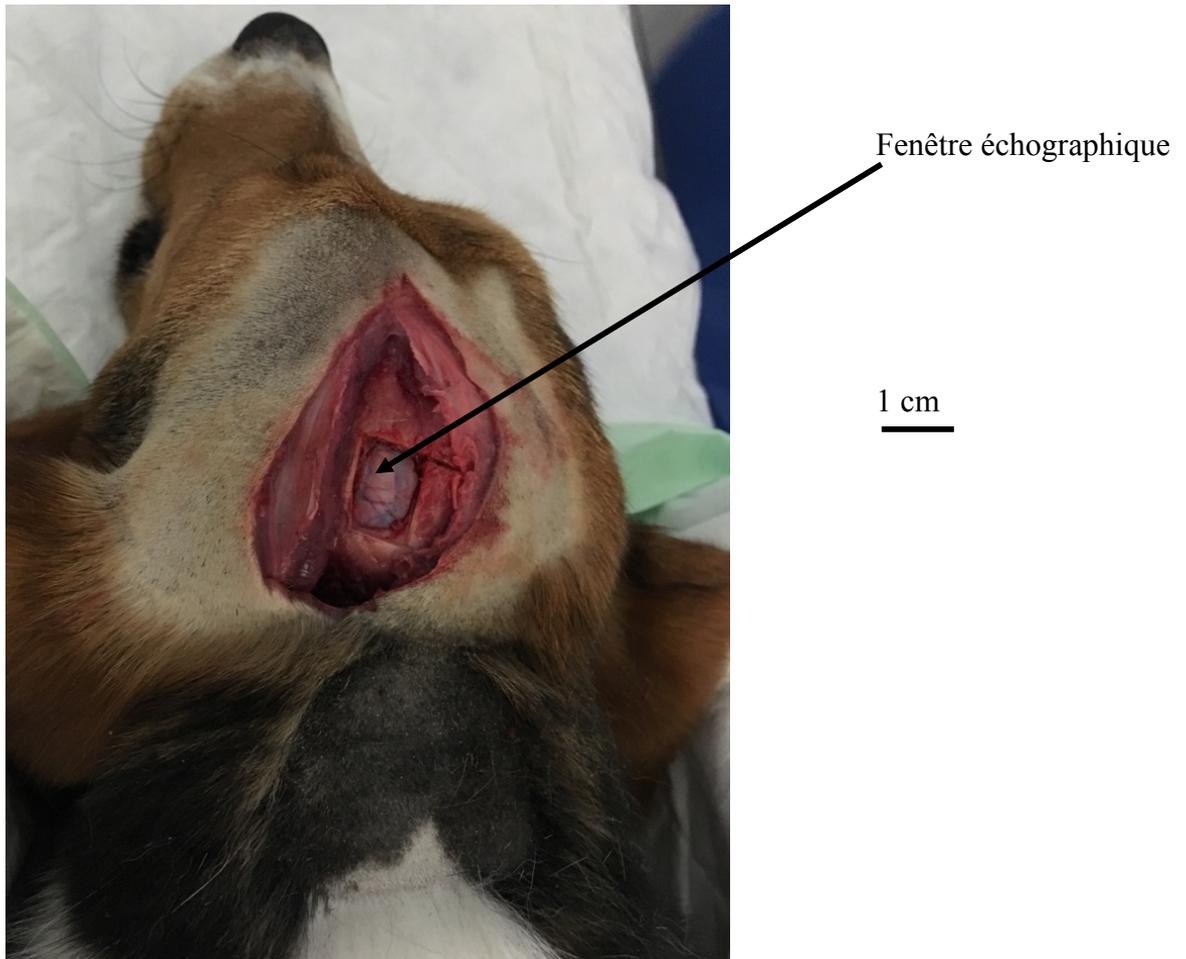


Figure 19 : fenêtre échographique obtenue a partir du second protocole

3. Résultats

Les figure 20 à 23 présentent une première série d'images échographiques obtenues pour la première étude selon les plans de coupe 1 à 4 (figure 18). Les structures anatomiques ont été légendées en respectant la nomenclature anatomique vétérinaire latine (48).

Sur ces images on remarque le caractère anéchogène de la zone correspondant au ventricule latéral, donc à une zone liquidienne (annoté 1 sur la figure 20). En effet le liquide cérébro-spinal sain est pauvre en cellules et en particules de grande taille. Aucun élément ne réfléchit les ultrasons, il apparaît donc homogène et noir. A l'inverse, l'hyperéchogénicité des parois du crâne est bien visible. Les os, minéralisés, absorbent une grande partie du signal ultrason émis depuis la sonde, cela crée une atténuation suffisante pour que les surfaces rencontrées en dessous n'envoient pas d'échos à la sonde. On ne peut donc pas les observer. C'est l'artefact

du cône d'ombre uniforme ou « clean shadowing » (30). C'est pourquoi il nous serait impossible de visualiser le cerveau sans effectuer de craniotomie.

Plusieurs structures anatomiques du cerveau sont reconnaissables :

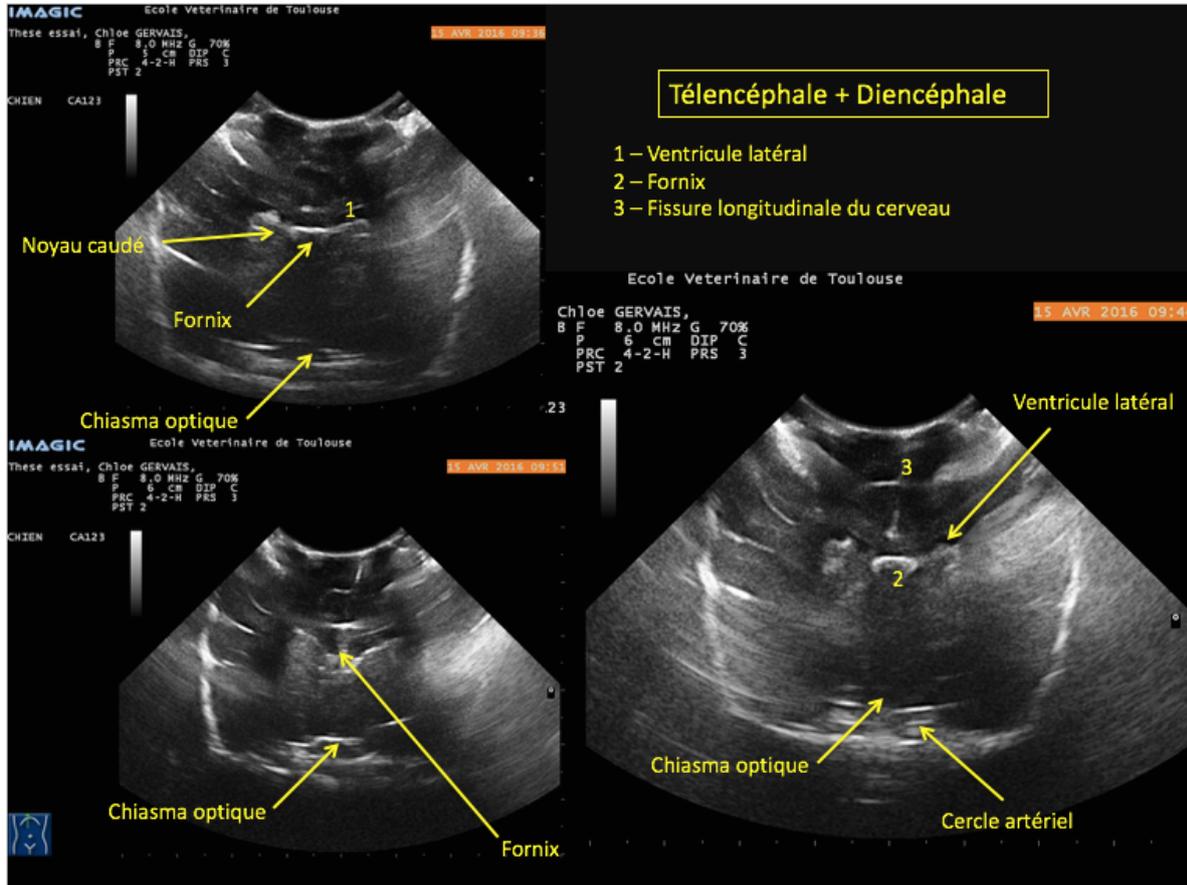


Figure 20: Images échographiques obtenues sur la coupe n°1

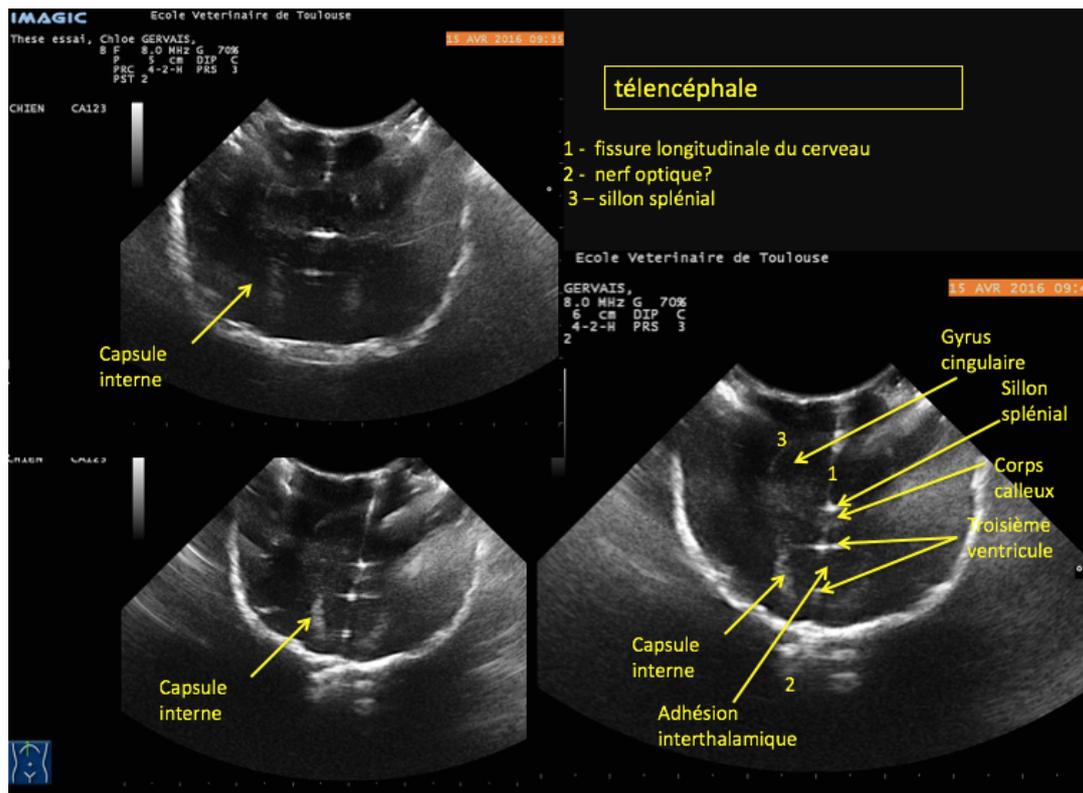


Figure 21 : Images échographiques obtenues sur la coupe n°2

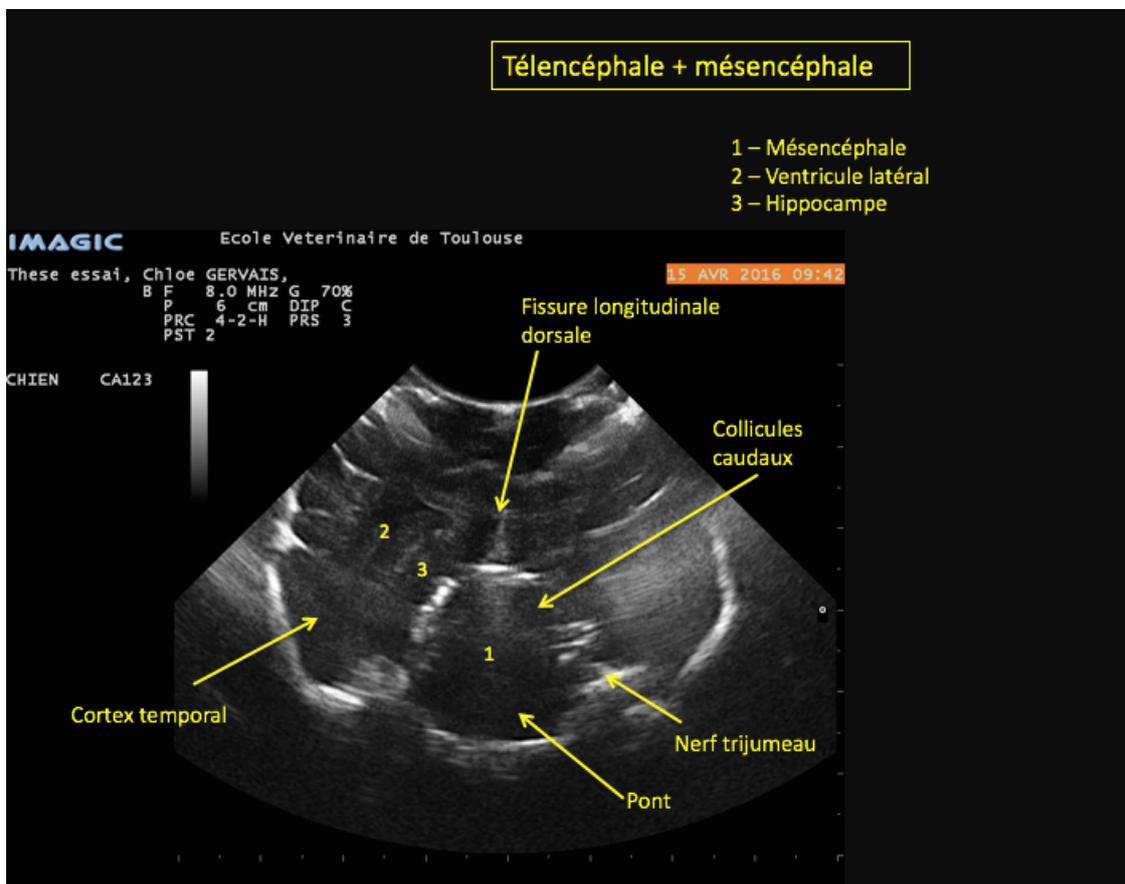


Figure 22 : Images échographiques obtenues sur la coupe n°3

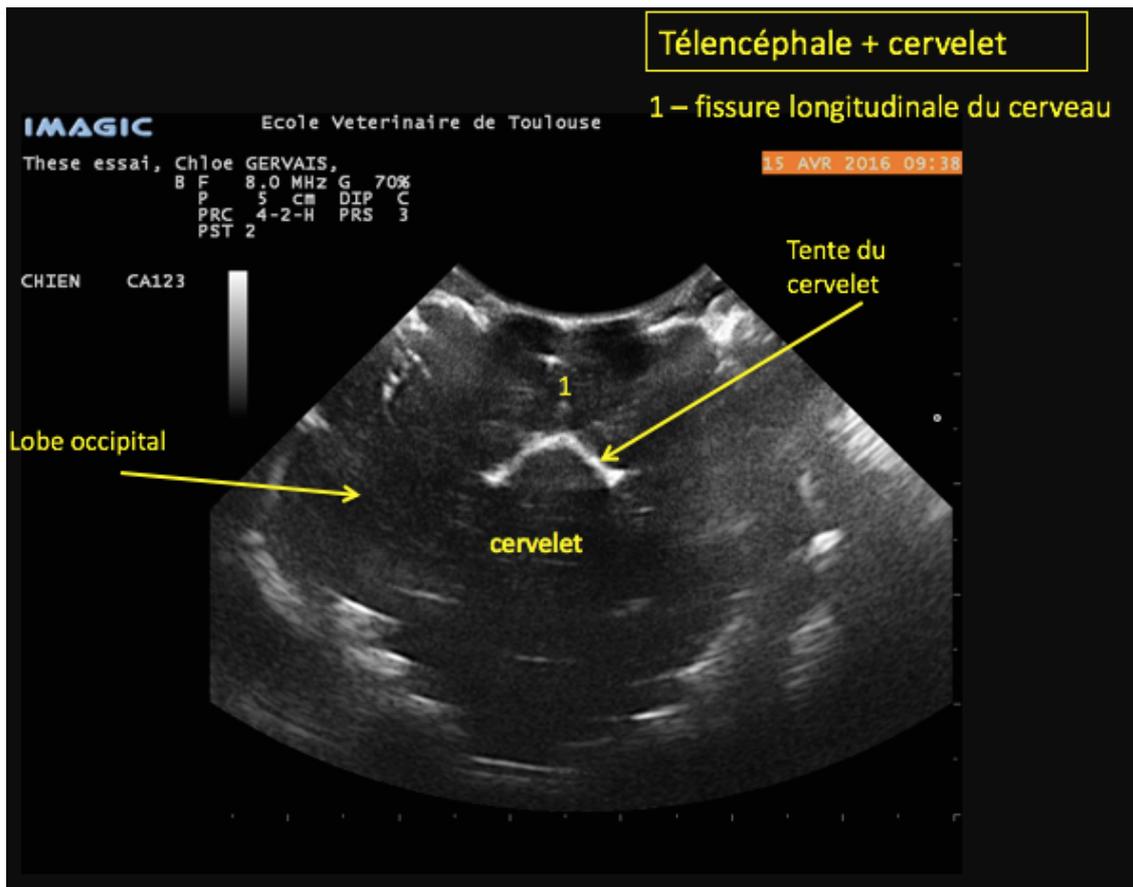


Figure 23 : Images échographiques obtenues sur la coupe n°4

La deuxième série d'images a été établie à partir d'une coupe longitudinale du cerveau (Figure 24). Cette fois-ci la sonde a été décalée sur la droite de la faux du cerveau.

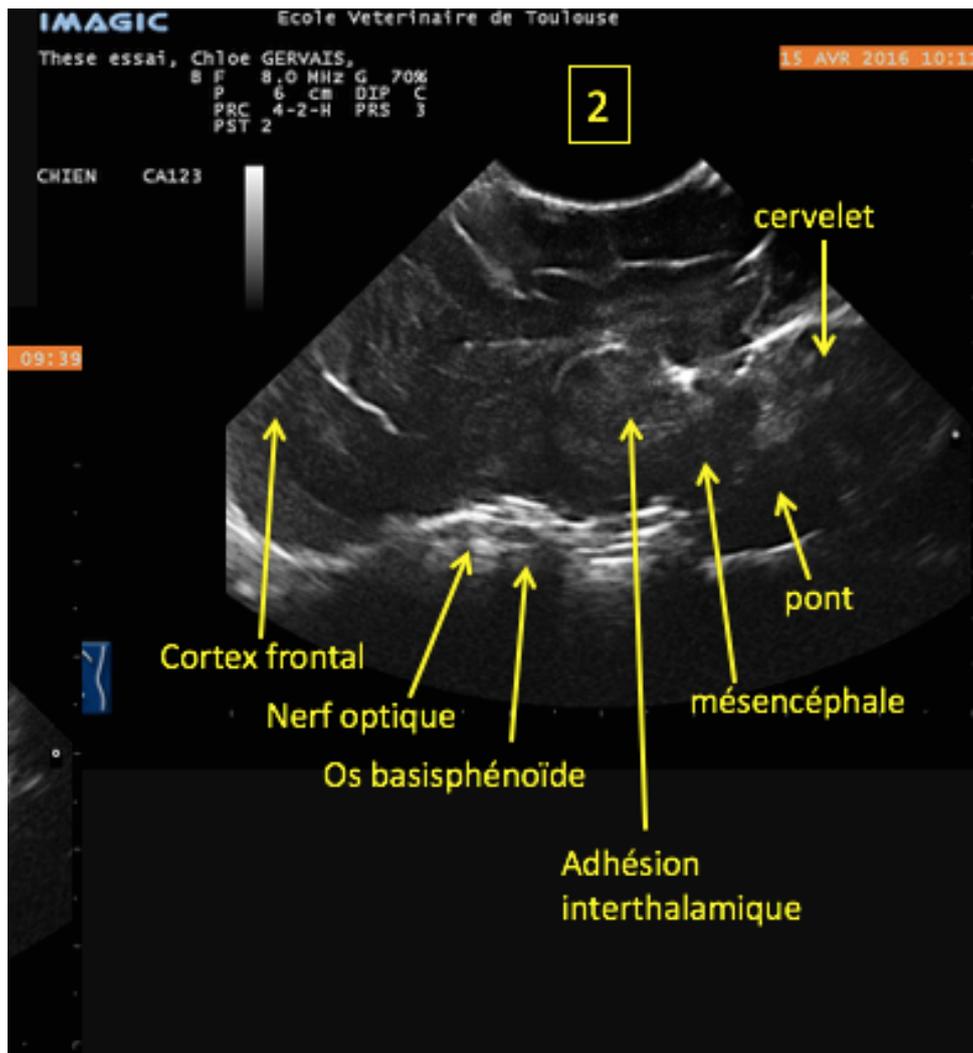


Figure 24 : Images échographiques obtenues sur la coupe longitudinale

Les figures 25 à 30 représentent le trajet des biopsies (flèches bleues) visualisé à posteriori sur des images IRM (pondération en mode T1) :



Figure 25 : : Coupe IRM transervale de l'encéphale avec trajet dans le ventricule latéral

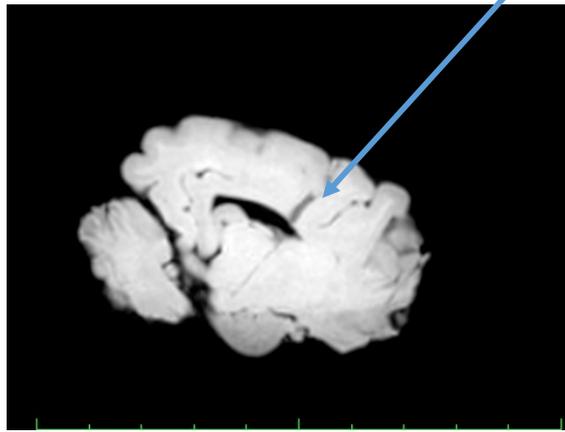


Figure 26 : Coupe IRM sagittale de l'encéphale avec trajet dans le ventricule latéral

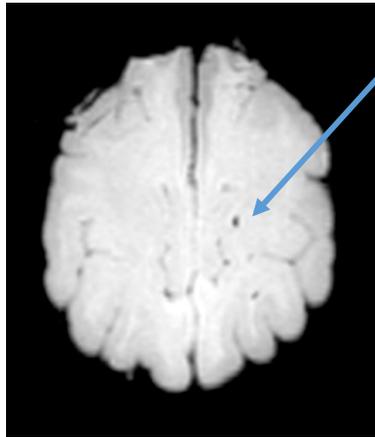


Figure 27 : Coupe IRM dorsale de l'encéphale avec trajet dans le ventricule latéral

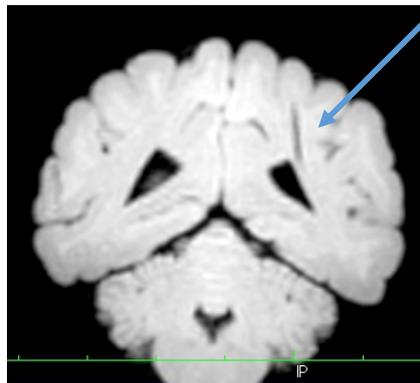


Figure 28 : Coupe IRM transversale avec trajet biopsie 2

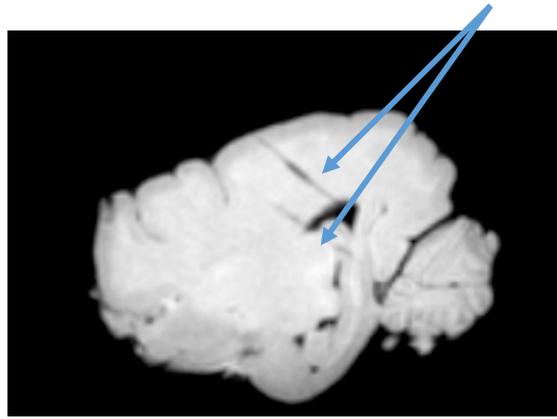


Figure 29 : Coupe IRM sagittale avec trajets biopsies 2 et 3

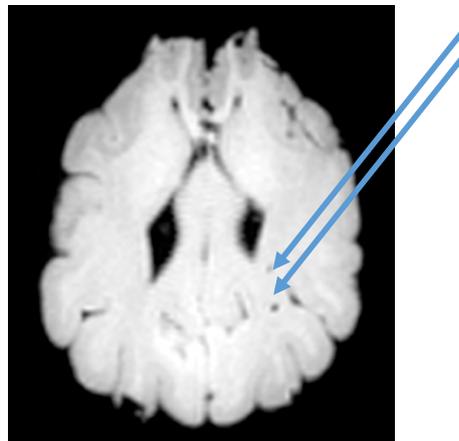


Figure 30 : Coupe IRM dorsale avec trajets biopsies 2 et 3

Deuxième protocole :

Voici deux images échographiques (figures 31 et 32) obtenues à l'issue du deuxième protocole. La première est une coupe oblique, proche de la transversale, réalisée dans la région du diencéphale, et la seconde une coupe longitudinale mettant en évidence le corps calleux.

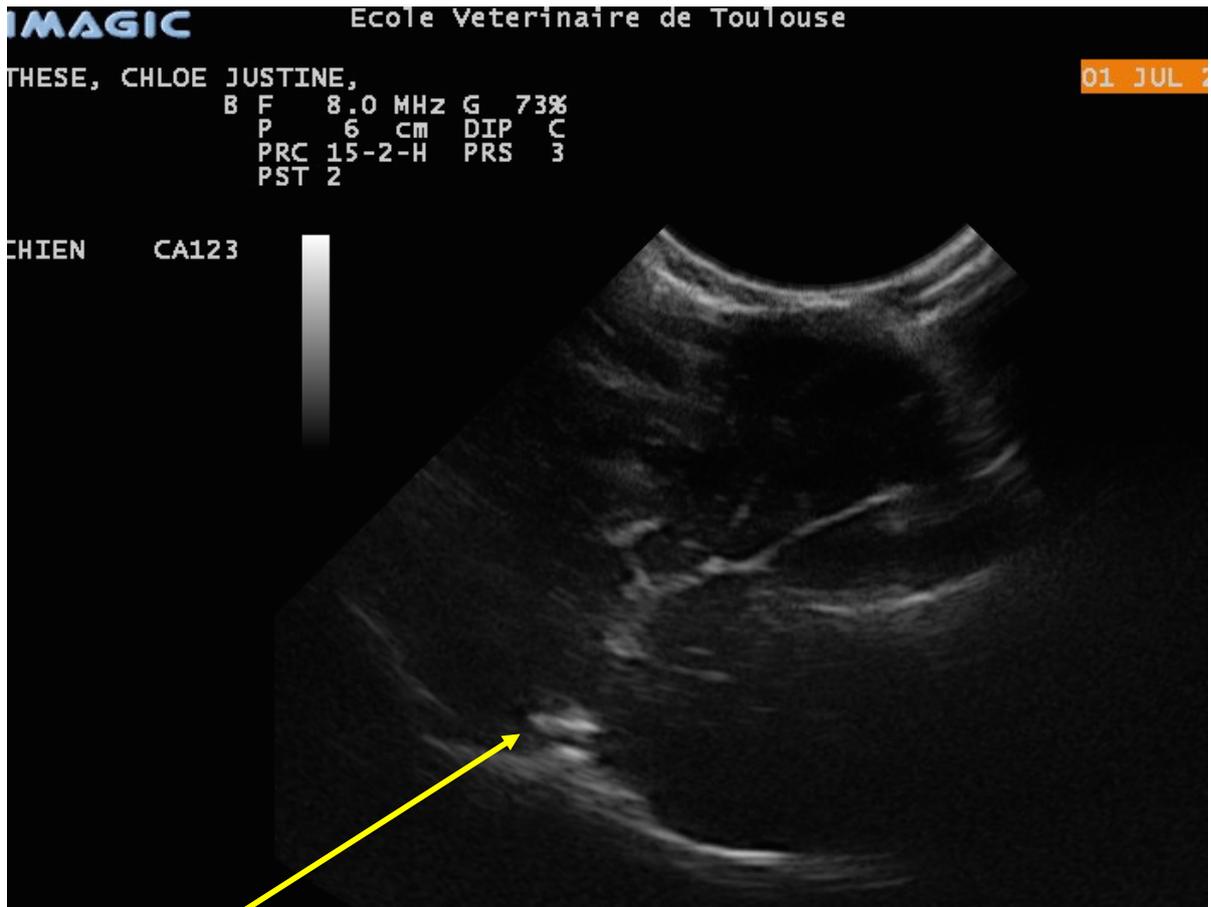
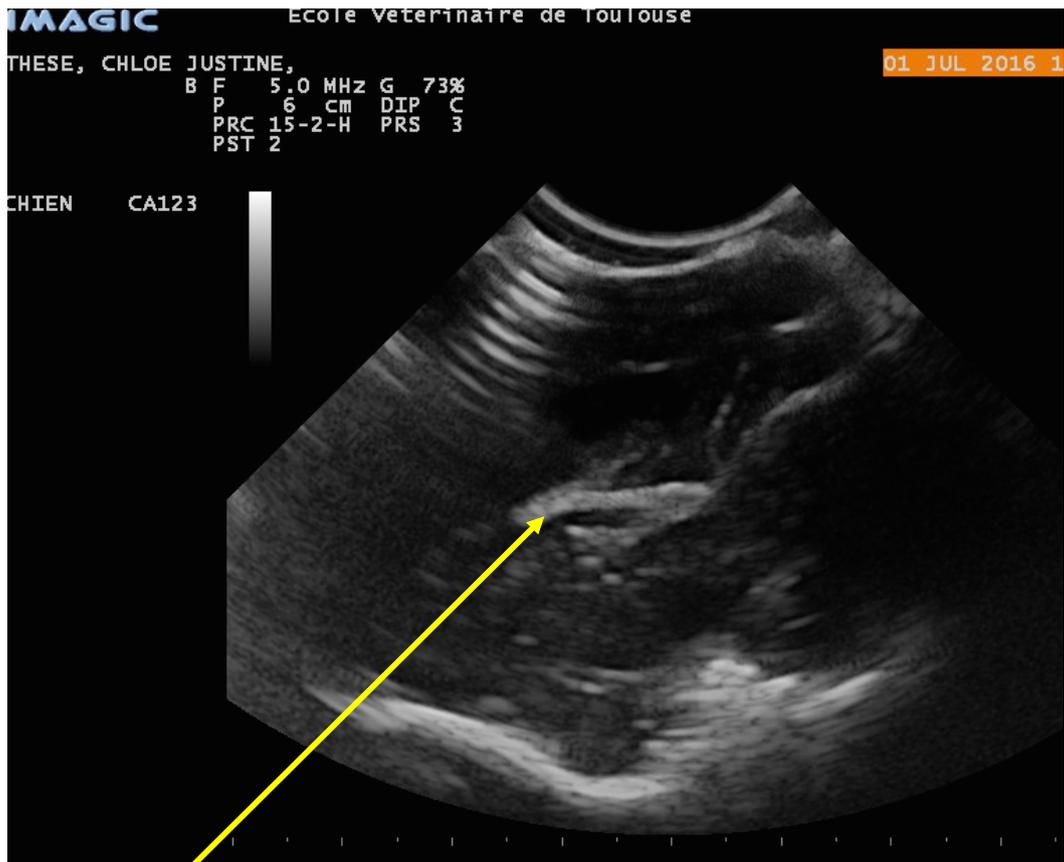


Figure 31 : Coupe oblique protocole 2



Corps calleux

Figure 32 : Coupe sagittale sur le corps calleux

4. Discussion

4.1. Qualité des observations

Compte tenu des images réalisées dans cette partie expérimentale, il apparaît que l'on peut observer correctement le tissu cérébral. Nous pouvons y distinguer des structures importantes (cerveau, tronc cérébral et cervelet), délimiter certaines régions (régions péri-ventriculaires, adhésion inter-thalamique, pont...). Cette information est d'autant plus intéressante qu'elle permettrait de repérer les sites privilégiés de développement des gliomes (région péri-ventriculaire, diencéphale...). Les images peuvent être obtenues à partir d'une ouverture relativement petite (2cm sur 1,5), ce qui réduit le risque engendré par la chirurgie.

Les résultats observés lors de cette expérience préliminaire sont ceux d'un chien ne présentant aucun symptôme d'une atteinte cérébrale. Nous ne pouvons donc à ce jour qu'imaginer les images que l'on obtiendrait en présence d'une masse. Néanmoins, le tissu cérébral présente une échogénicité proche de celle du foie. Or les tumeurs hépatiques peuvent être mises en évidence, dans des conditions idéales d'échographie à partir d'une taille de 5mm (30). En médecine vétérinaire, lorsque l'animal manifeste des symptômes liés à la présence d'une tumeur, et orientant donc notre diagnostic vers une atteinte nerveuse centrale, celle-ci mesure déjà plus de 5mm. Tout porte à croire qu'elle pourrait donc être repérée par l'examen échographique.

Une autre observation est à prendre en compte : nous travaillons actuellement sur le modèle cadavre. Même si l'on est passé d'un cerveau saigné et formolé à un cerveau frais, post-euthanasie immédiate, nous ne pouvons pas comparer directement nos résultats à ceux obtenus sur chien vivant. Par exemple, nous ne pouvons évaluer précisément les conséquences de la pose de la sonde au contact du tissu cérébral, la réaction avec le gel échographique, l'alcool, le frottement.... De même, les conséquences de la craniotomie doivent être évaluées du vivant, comme le taux de survie post-chirurgical à long terme. Enfin, lors du passage sur le vivant, il sera indispensable de réfléchir d'avantage au protocole (anesthésie adaptée, choisir de fermer ou non la fenêtre de craniotomie, optimiser les conditions d'asepsie...). Il faudra de même établir un protocole de soins pré-opératoires (lavage antiseptiques par exemple) et post-opératoires immédiats (mise en place de pansements), et évaluer la nécessité d'un traitement (antibiotique, anti-inflammatoire, analgésie...)

Une chirurgie qui suivra un protocole établi et systématisé minimisera le risque de dommages neurologiques et optimisera la bonne convalescence du chien.

4.2. Qualité des prélèvements

Les prélèvements réalisés se sont bien conservés et sont de bonne qualité. En effet, les cellules prélevées sont intègres à l'observation microscopique. Comme déjà évoqué, l'ensemble des résultats concernera une autre thèse de Doctorat Vétérinaire.

L'inconvénient d'utiliser un modèle cadavre est que nous ne pouvons évaluer les lésions provoquées par le passage de l'aiguille à biopsie dans le tissu cérébral sain. Notamment, il est difficile d'évaluer le nombre et la taille d'hémorragies inévitables, l'apparition de déficits neurologiques transitoires ou définitifs... Ces complications seraient à comparer avec celles obtenues actuellement lors de biopsie assistées par tomодensitométrie. Par exemple lors de cet examen, on peut relever une aggravation transitoire du statut mental et des réactions posturales, une arythmie, ainsi que des convulsions pouvant mener au coma. (24)(42)

4.3. Bilan sur l'utilisation de l'échographie en neuro-oncologie

La réussite de ces expériences préliminaires (bonne vision du tissu cérébral, accès aux principales zones à risques, bonne qualité des prélèvements.) nous conforte dans l'idée que l'échographie peut être utilisée dans l'investigation des tumeurs cérébrales chez le chien. Elle est facile d'utilisation, s'affranchit de cadre stéréotaxique et de rayonnement ionisant. Elle offre un avantage supplémentaire par rapport à la biopsie assistée par stéréotaxie : les vaisseaux se situant à proximité du passage de l'aiguille sont repérables en temps réel à l'écran par le mode Doppler. Le risque de traverser l'un d'eux est donc moindre. Au contraire, la biopsie cérébrale assistée par tomодensitométrie se révèle plus risquée : dans une étude réalisée en 2004 pour une thèse vétérinaire, 8% des chiens biopsiés sont morts notamment à cause d'une mauvaise évaluation de la vascularisation tumorale. (24)

La technique échographique reste néanmoins à employer après mise en évidence de la masse par une autre examen d'imagerie. En effet, la technique de choix pour détecter avec précision une masse cérébrale reste l'IRM car elle offre la meilleure résolution d'image et ne nécessite pas de chirurgie invasive. L'échographie serait utilisée dans un deuxième temps, dans le but de prélever un échantillon pour analyse histologique ou comme aide lors de la résection.

CONCLUSION

Aujourd'hui chez l'homme, les tumeurs lorsqu'elles sont suspectées sont systématiquement investiguées afin d'en connaître la nature, le stade, le grade. Cela permet d'orienter le pronostic et le traitement. L'IRM est largement utilisée, et les exérèses assistées par la

neuronavigation se développent. De plus, le fait de maintenir le patient éveillé lors de la chirurgie permet d'évaluer en temps réel les dommages créés par l'intervention. Ceci est impossible chez l'animal. En outre les examens IRM sont encore peu abordables financièrement, les cadres stéréotaxiques difficiles à adapter.

C'est pourquoi, c'est encore difficile aujourd'hui de faire un diagnostic étiologique de tumeur intra-axiale chez le chien. Pourtant, connaître le type de tumeur aurait les mêmes avantages qu'en médecine humaine. D'autre part, cela permettrait d'inscrire certains chiens dans des programmes de recherche concernant les traitements des tumeurs cérébrales chez l'homme. Et cette étape est indispensable si l'on veut un jour guérir l'homme de cette maladie.

L'échographie du tissu cérébral, depuis longtemps mise de côté au profit des techniques IRM et scanner se révèle intéressante, particulièrement dans ce contexte vétérinaire aux vues des avantages mis en évidence dans cette étude. Même si, pour une investigation optimale elle doit être couplée à un autre examen d'imagerie, elle permet avec précision et peu de risques, de prélever du tissu tumoral. La prochaine étape de l'étude serait de passer au modèle sain vivant pour pouvoir espérer améliorer le diagnostic ante-mortem du chien.

BIBLIOGRAPHIE

1. BALME C., (2015), *Intérêt de la biopsie stéréotaxique chez le chien pour le diagnostic des gliomes*, Thèse pour le doctorat vétérinaire, ENVT, 98p
2. BARONE R., BORTOLAMI R. (2004). Anatomie comparée des mammifères domestiques Tome 6. 652p
3. BENTLEY R.T (2015) *Magnetic resonance imaging diagnosis of brain tumors in dogs*, The veterinary journal 205, p204-206
4. BENTLEY R.T, OBER C.P, ANDERSON K.L, FEENEY D.A, NAUGHTON J.F, OHLFEST O, SULLIVAN M.G, MILLER M.A, CONSTABLE P.D, PLUHAR G.E, (2013) *Canine intracranial gliomas: Relationship between magnetic resonance imaging criteria and tumor type and grade* Vet J. 198(2)
5. Central Brain Tumor Registry of the United States. CBTRUS (2009) *Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004–2005*. Central Brain Tumor Registry of the United States, Hinsdale
6. DANGY L. (2012). *Etude comparative de l'utilisation de la tomodensitométrie et de l'imagerie par résonance magnétique dans le diagnostic des tumeurs intracrâniennes chez le chien et le chat*. Thèse pour le Doctorat Vétérinaire, Toulouse, 143p.
7. DESLILE F., (1997) *Imagerie des tumeurs de l'encéphale* In : CNVSPA (eds). Congrès annuel, Paris, 21-23 novembre 1997, vol. 2, 397-399
8. DEVIERS A. (2015) Cours anatomie imagerie. *L'encéphale du chien*
9. DOUGLAS S (2003) Surgical approaches to the central nervous system, *textbook of small animal surgery, third edition sunders*.
10. EVANS E, .EVANS A (1993) Miller's Anatomy of the dog, third edition, p 824
11. FANKHAUSER R , LUGINBOHL H,. McGRATH J.T (1974). *Tumours of the nervous system*, bulletin de l'OMS n°50, p53-69
12. FOSTER E.S, CARRILLO J.M, PATNAIK A.K, (1988) *Clinical Signs of Tumors Affecting the Rostral Cerebrum in 43 Dogs*, Journal of Veterinary Internal Medicine
13. GIACCARDI A (2013). *Intérêt du chien comme modèle de tumeurs spontanées pour les gliomes humains*. Thèse pour le Doctorat Vétérinaire, Toulouse, 116p

14. HAYES HM, PRIESTER WA Jr., PENDERGRASS TW, (1975), *Occurrence of nervous-tissue tumors in cattle, horses, cats and dogs*. Int J Cancer 15:39–47.
15. HINDSALE IL, (2009), *Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004–2005*. Central Brain Tumor Registry of the United States. CBTRUS
16. HU H, BARKER A, HARCOURT-BROWN T, JEFFERY N, (2015), *Systematic Review of Brain Tumor Treatment in Dogs*, J Vet Intern Med 2015;29:1456–1463
17. JONES I.J., (2004) *Neuroimaging In : Braund’s Clinical Neurology in Small Animals : Localization, Diagnosis and Treatment*, Ithaca, New York, USA
18. KOESTNER A., HIGGINS R.J., (2002) *Tumors of the Nervous System In : MOULTON D.J. (Ed), Tumors in Domestic Animals*, Iowa State Press, Ames, 697-738
19. KRAFT S.L., GAVIN P.R. (1999). *Intracranial Neoplasia*. In Clinical techniques in Small Animal Practice, volume 14, N°2, 112-123p.
20. INSERM, *Classification histologique et moléculaire des tumeurs cérébrales chez l’homme* iPublication disponible sur www.ipubli.inserm.fr
21. LIPSITZ D *et al* (2003) Glioblastoma multiforme: clinical findings, magnetic resonance imaging, and pathology in five dogs.
22. LONG S., (2004) *Neoplasia of the nervous system In : Braund’s Clinical Neurology in Small Animals : Localization, Diagnosis and Treatment, CH Vite (Ed.)*,
23. LORIGADO C, PINTO A., *Comparison between ultrasound images of the dog brain with and without the calvaria and its correlation with real anatomy*, J.Vet. Res.Anim.Sci.Sao Paulo, V50, n.2, P105-113
24. LUONG VAN THI C. (2004). *La biopsie cérébrale par stéréotaxie assistée par tomomodensitométrie: Etude prospective chez 23 chiens présentant une affection intracrânienne*. Thèse pour le Doctorat Vétérinaire d’Alfort. 76p
25. MAGNOL J.P., MARCHAL T., DESLILE F., DEVAUCHELLE P., FOURNEL C., (1998) *Les tumeurs du système nerveux central (SNC)* In : Cancérologie clinique du chien, Ouvrage publié à compte d’auteur, 255-261
26. MAROT A. (2013) *Utilisation des virus oncolytiques dans le traitement des gliomes canins*, Thèse pour le Doctorat Vétérinaire, ENVT, 178p.
27. MOGICATO G (2015), *La technique échographique*, Cours ENVT

28. OMONT M (2009). *Les tumeurs du système nerveux central chez le chien et le chat : étude bibliographique*. Thèse pour le Doctorat Vétérinaire, Nantes, 209p.
29. PARK C., (2003) *Oligodendroglioma in a French Bulldog* *J. Vet. Sci.*, 4, (2), 195-197
30. PENNINCK, D'ANJOU (2015), *Atlas of small animal ultrasonography*, Editions Wiley Blackwell, p 201
31. RISSI D.R, LEVINE J.M, EDEN K.B, WATSON V.E, GRIFFIN J.F, EDWARDS J.F, PORTER B.F, (2015) *Cerebral oligodendroglioma mimicking intraventricular neoplasia in three dogs* *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 2015, Vol. 27(3) 396–400
32. RUBERTE j., SAUTET j.(1995) tête et cou, *Atlas d'anatomie du chien et du chat*.p58 et 62
33. SNYDER J, SHOFRER F, VAN WINKLE T, and MASSICOTTE C, (2006) *Canine Intracranial Primary Neoplasia: 173 Cases (1986–2003)* *Journal of veterinary internal medicine*, revue n°20, P 669-675
34. SNYDER J, SHOFRER F, VAN WINKLE T J.M. SNYDER, L., LIPITZ K.A, SKORUPSKI F.L. (2008). *Secondary Intracranial Neoplasia in the Dog: 177 Cases (1986–2003)* *Journal of veterinary internal medicine*. Revue n°22 p172-177
35. SNYDER J, SHOFRER F, VAN WINKLE T J.M. SNYDER, L., LIPITZ K.A, SKORUPSKI F.L. (2013). *Postmortem Evaluation of 435 Cases of Intracranial Neoplasia in Dogs and Relationship of Neoplasm with Breed, Age, and Body Weight*, *Journal of veterinary internal medicine*, revue n°27, p1143-1152
36. STEVENS A., LOWE J (1993). *Histologie*. 206-223p
37. STOICA G., KIM T.M., HALL D.G., COATES J.R., (2004) *Morphology, immunohistochemistry and genetic alterations in dog astrocytomas* *Vet. Pathol.*, 41, (1), 10-19
38. STOICA G, KEVINE J, WOLFF J, MURPHY K, (2011), *Canine Astrocytic Tumors: A Comparative Review*, *Veterinary Pathology* 48(1) 266-275
39. THOMAS WB, SORJONEN DC, HUDSON JA, COX NR (1993). *Ultrasound guided brain biopsy in dogs*. In *Am J Vet Res*. 54
40. TORTEREAU A (2009) *Radiothérapie appliquée aux tumeurs du système nerveux central intra-crânien chez le chien*, Thèse pour le Doctorat Vétérinaire, ENVA, 162p.
41. TRIOLO A.J., HOWARD M.O., MILES K.G., (1994) *Oligodendroglioma in a 15-month-old dog* *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 205, (7), 986-988

42. TROXEL M, VITE C. (2008). *CT-guided stereotactic brain biopsy using the Kopf stereotactic system*. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. Volume 49, Issue 5, pages 438–443,
43. *Tumeurs cérébrales*. Extrait du campus de neurochirurgie disponible à www.campus.neurochirurgie.fr
44. *Tumeur intracrâniennes* Cours de l'Université de médecine de Montpellier
45. TURREL J.M., FIKE J.R., LECOUTEUR R.A., HIGGINS R.J., (1986) *Computed tomographic characteristics of primary brain tumors in 50 dogs* *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 188, (8), 851-856
46. UNISERSITY OF GEORGIA, college of veterinary medecine, cas clinique
47. WININGER F (2014), *Neuronavigation in Small Animals : Development, Techniques, and Applications*. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 44(6):1235-48
48. *WORLD ASSOCIATION OF VETERINARY ANATOMISTS, Nomina Anatomica Veterinaria, Fifth editions*

TABLE 1. Presenting Neurologic Signs and Course of Disease in 43 Dogs With Rostral Cerebral Neoplasia

Histopathology	Initial Neurologic Signs				Time to Neurologic Deficit (days)	Time From Deficits to Necropsy (days)	Total Course Initial Sign to Necropsy (days)
	Seizures and/or Behavior Change Alone		Neurologic Deficits Alone				
	No. of Cases (Percent of Total of Histopathology Group)	No. of Cases (Percent of Total of Histopathology Group)	No. of Cases (Percent of Total of Histopathology Group)	No. of Cases (Percent of Total of Histopathology Group)			
Meningioma	13 (30)	11 (85)	2 (15)	2-400 Mean 90 3-no deficits	1-60 Mean 11	1-405 Mean 75	
Astrocytoma	7 (16)	7 (100)	0	24-150 Mean 82 2-no deficits	1-21 Mean 6	7-150 Mean 77	
Nasal neuroendocrine carcinoma	6 (14)	1 (17)	3* (50)	3	1-63 Mean 20	1-63 Mean 21	
Neuroblastoma	5 (12)	3 (60)	2 (40)	150 2-no deficits	1-42 Mean 28	14-150 Mean 62	

ANNEXE 1 : Signes neurologiques et médiane de survie sur des chiens atteint de néoplasie cerebrale