



Probable ostéosarcome du périoste chez une lapine

Esther van Praag

Le mot sarcome vient du grec et veut dire "excroissance charnue". Il décrit un groupe de tumeurs malignes dans lesquelles des cellules du mésenchyme se développent dans différentes directions, et, ainsi, dans différents types de sarcomes.

Même si les sarcomes sont des tumeurs reconnues et classifiées, leur étiologie n'est pas encore bien comprise. Des facteurs possibles incluent la modification du matériel

génétique (par ex. par irradiation), une irritation chronique d'un tissu (traumatisme) ou l'introduction d'un corps étranger (par ex. lors de la vaccination,



Figure 1 : Hope, une lapine âgée d'environ 1 an, ayant développée de nombreuses masses calcifiées, suggestives d'un ostéosarcome et de métastase, ainsi qu'un problème oculaire (Photo fournie par Mme Jessica Cucka).

injection de médicament, morsure de parasite).

Les tumeurs de type sarcome sont localement agressives et invasives. Leur taux de métastase est en général bas ; ils peuvent par contre métastaser via la circulation sanguine. Lorsque les cellules du sarcome se trouvent dans le sang, elles seront transportées vers d'autres tissus éloignés de la tumeur primaire afin de coloniser d'autres organes.

Les lapins sont affectés par différents types de sarcome. Ils sont observés au niveau de différents tissus ou des os. Des

métastases apparaissent dans les poumons, mais aussi dans certains organes ou tissus du thorax et de l'abdomen. Suivant leur localisation, la présence de tumeurs peut entraîner de la douleur, un problème de démarche ou une détresse respiratoire.

Un ostéosarcome est un type de sarcome dérivé de l'os ou qui contient des cellules osseuses (Figures 1, 2). Ces tumeurs sont relativement rares chez le lapin. Cette néoplasie apparaît surtout dans les os du squelette appendiculaire (membres et épaule, et ceinture pelvienne) et, dans une moindre mesure, sur les os du squelette

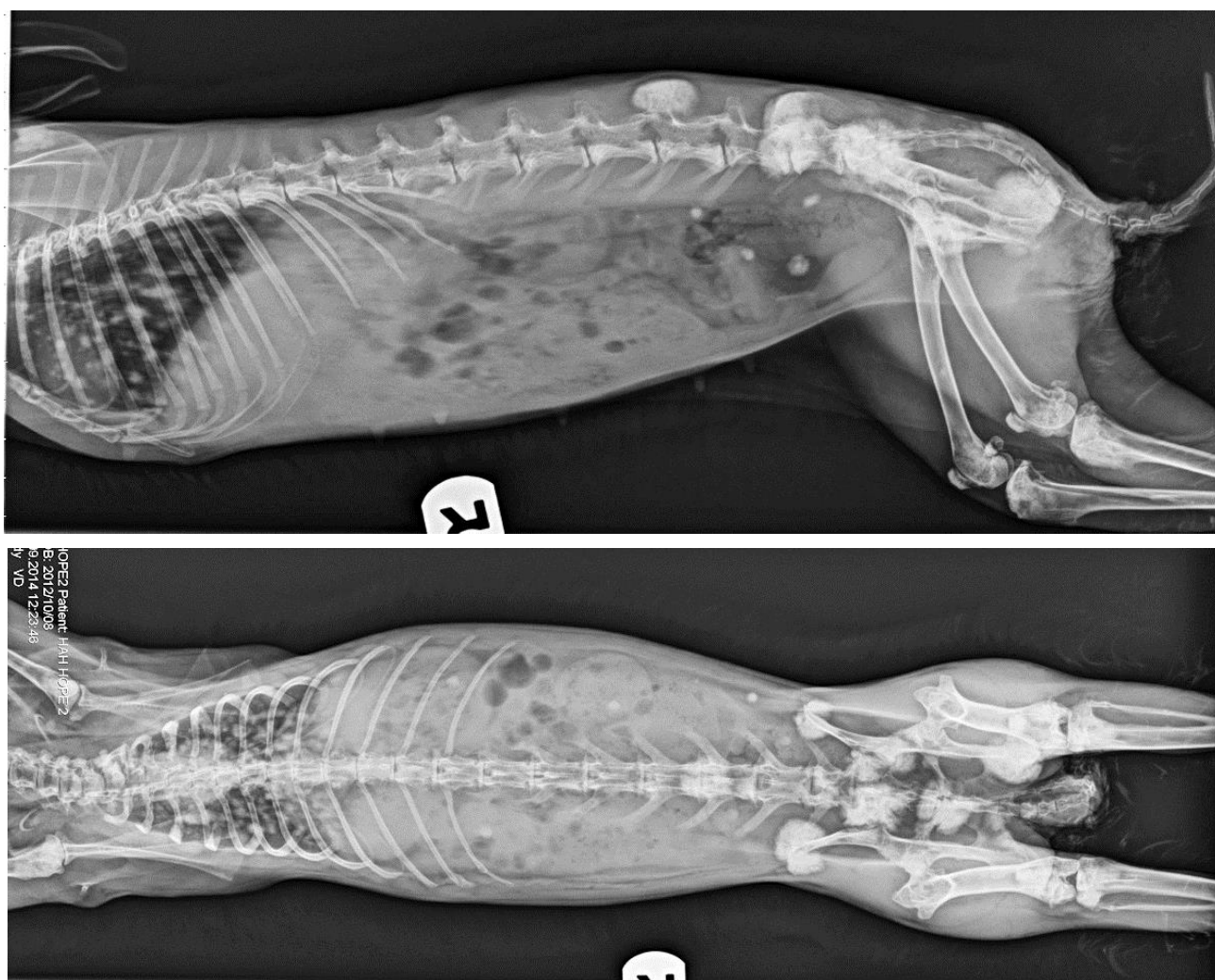


Figure 2 : « Jamais vu un cas comme celui-ci » est la remarque des vétérinaires en voyant ces radiographies de Hope : tumeurs sur les os du pelvis et de la colonne vertébrale et métastases dans l'abdomen, le thorax et dans les poumons. Une biopsie suggère un ostéosarcome périostéal (Radiographies fournies par Mme Linda Thibault).

axial (os du crâne et du tronc). C'est un type de sarcome agressif qui commence à se répandre de l'os affecté vers d'autres régions du corps à un stade très précoce de la maladie. Des métastases sont observées dans les os, dans divers organes (par ex. les poumons), au niveau de la peau, et dans d'autres tissus du corps. Chez le lapin, des tumeurs ont aussi été observées dans l'os mandibulaire.

Les ostéosarcomes ne forment pas un groupe homogène. La matrice de la tumeur et les structures histologiques diffèrent. Les formes des tumeurs observées sur les radiographies diffèrent aussi, avec la présence de lyse osseuse, ou de production osseuse. Pour ces raisons, les ostéosarcomes ont été classifiés en plusieurs sous-types.

Types d'ostéosarcomes

Ostéosarcome central ou médullaire

Les ostéosarcomes centraux ou médullaires sont les plus fréquemment observés. Ces tumeurs résultent d'ostéoblastes malins qui commencent à produire du tissu ostéoïde et de l'os immature. La malignité et l'agressivité des tumeurs dépendent de leur sous-type. Un ostéosarcome lytique se développe rapidement et est très destructeur. La plupart des autres sous-types présente un pattern mixte entre lyse et croissance osseuse et leur croissance est lente.

Ostéosarcome périosté

Ce type d'ostéosarcome est relativement rare chez les animaux. Il provient de la membrane qui recouvre la surface extérieure des os – le périoste, sauf au niveau des articulations des os longs. Les cellules mésenchymateuses indifférenciées de la membrane commencent à se multiplier. Lorsque la taille de la tumeur augmente, elle envahit les tissus mous

environnants, puis, avec le temps, l'os lui-même, dans le cortex et la moelle.

Les tumeurs présentent des caractéristiques de différenciation intermédiaires entre celles de l'ostéosarcome central maligne et de celles de l'ostéosarcome périosté. Chez les chiens, deux types de tumeurs ont été observées :

- Tumeurs du périoste agressives et malignes dès un stade précoce de la tumeur. Leur croissance est rapide. Les tumeurs d'ostéosarcome du périoste sont extrêmement agressives et présentent des caractéristiques histologiques similaires à celles de l'ostéosarcome central. Il est suspecté que ces tumeurs sont des ostéosarcomes centraux avec une croissance excentrique dont l'origine est la zone métaphysaire spongieuse des os longs.
- Tumeurs du périoste avec un comportement malin peu agressif, qui se développent à partir de la métaphyse des os longs, au contraire de l'homme où elles se développent au niveau de la diaphyse des os longs. Ces tumeurs contiennent une matrice dense composée de tissu osseux. Il n'y a pas de complications comme des métastases.

Ostéosarcome parostéal

Ce type d'ostéosarcome se forme sur la surface externe du cortex des os. Chez l'homme, il représente moins de 2% des tumeurs d'ostéosarcome et affecte surtout des personnes jeunes. Les tumeurs se développent en général à proximité de la métaphyse du tibia et l'extrémité proximale de l'humérus. Chez les animaux, des tumeurs ont été signalées dans diverses régions du corps, comme les vertèbres. La matrice est dense et se compose de matériel osseux maligne bien différenciée, et parfois d'éléments fibreux et cartilagineux.

Peu d'informations sont disponibles au sujet des ostéosarcomes parostéaux chez les animaux. Contrairement à l'homme, les ostéosarcomes parostéaux ont été observés dans différentes régions du corps. Chez les chiens, les tumeurs ont été observées sur les membres antérieurs et postérieurs, mais aussi dans la tête et sur une vertèbre cervicale. Les chats ont développé des ostéosarcomes parostéaux sur les membres antérieurs et postérieurs, sur les côtes, sur la branche montante de la mandibule (Ramus) et sur le bassin. Chez les chevaux, des tumeurs ont été observées sur une vertèbre cervicale, sur le maxillaire et sur un métacarpe.

Sur les radiographies, les tumeurs apparaissent comme une masse en forme de de chou-fleur ou présentant un motif d'"éruption solaire" à la surface de l'os. La consistance amorphe de la matrice présente des variations de radio-opacité. La tumeur peut être fixée directement à l'os ou avoir un petit pédoncule. L'os sous-jacent et le cortex ne présentent pas de modifications. Le « signe de chaîne » qui sépare parfois la tumeur du cortex sous-jacent chez l'homme n'a pas été observé chez les animaux. Par conséquent, il n'est pas considéré comme importance diagnostique, au contraire de l'homme.

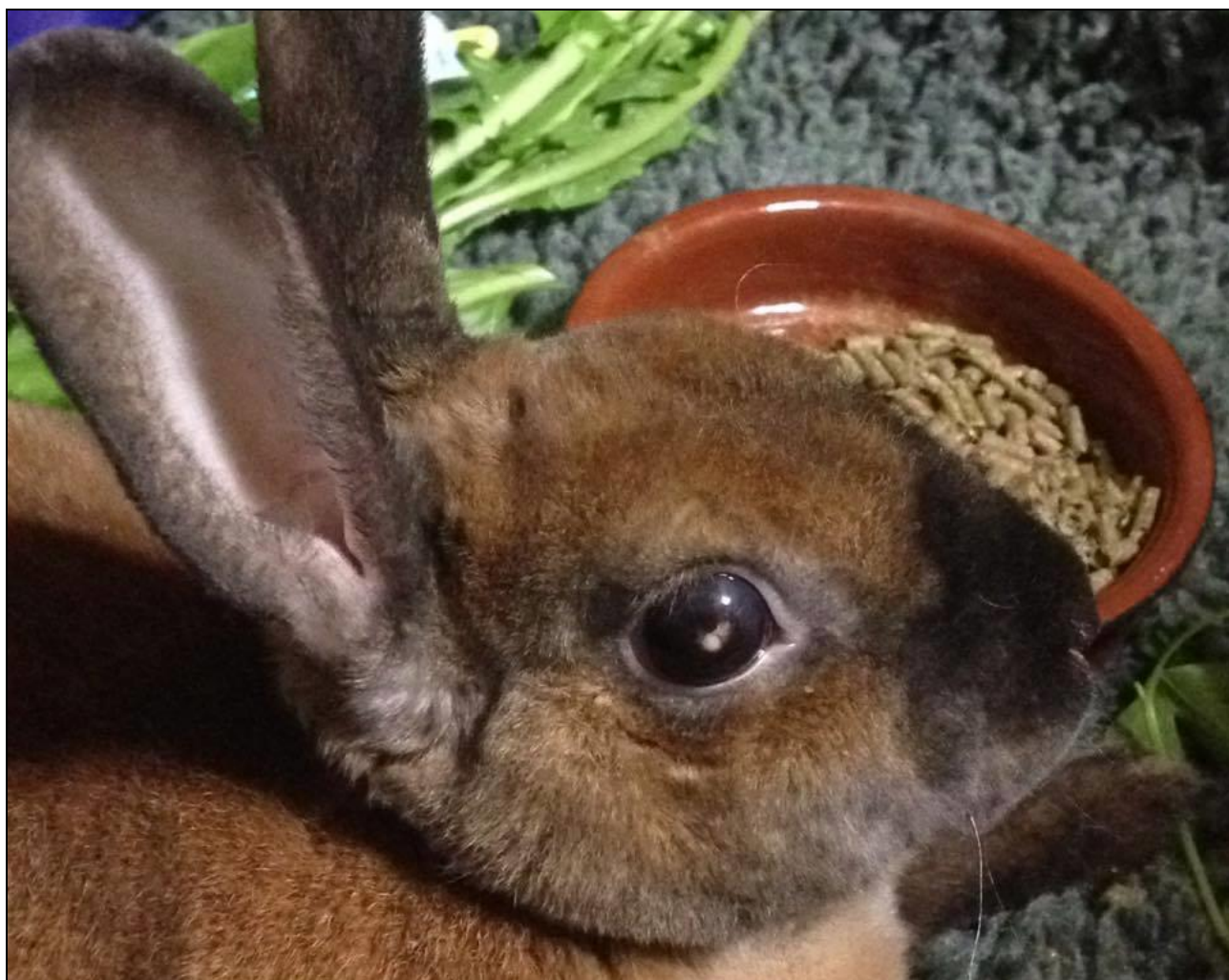


Figure 3 : Hope. Détail de l'œil. Chez les animaux, les ostéosarcomes extra-squelettiques peuvent parfois se développer dans l'œil après un traumatisme. Est-ce le cas ici ? Ou métastase ? (Photo fournie par Mme Jessica Cucka).

L'évolution et la croissance d'un ostéosarcome parostéal est lente, et les tumeurs ont un bas grade de malignité. Avec le temps, leur comportement peut néanmoins devenir plus agressif, avec une invasion du cortex et de la moelle osseuse. Des métastases apparaissent dans les poumons au bout de quelques mois.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur les signes cliniques et les informations obtenues par imagerie (radiographie, échographie, résonance magnétique (IRM) ou la tomodensitométrie (CT)). La radiographie permet de localiser les tumeurs et de visualiser l'étendue de la destruction osseuse ou la taille de la tumeur.

L'analyse cytologique et/ou histologique des échantillons de tumeur est nécessaire pour le diagnostic final. L'analyse histologique permet de différencier un ostéosarcome d'autres néoplasies d'origine osseuse et de confirmer le diagnostic. Il arrive parfois qu'un abcès bactérien de la mâchoire, accompagné d'ostéomyélite de l'os sous-jacent, soit diagnostiqué à tort comme un ostéosarcome.

Le diagnostic requière aussi une différenciation entre les maladies d'origine infectieuse, tumorale, et métaboliques de l'os. Les caractéristiques malignes de l'ostéosarcome comme le pléomorphisme cellulaire et des divisions cellulaires anormales (mitose) doivent être vérifiées. Il est également important de différencier un ostéosarcome d'un cal osseux qui se forme autour d'une fracture osseuse. Il est donc important que le laboratoire spécialisé à laquelle l'échantillon est envoyé ait une expérience dans l'analyse de matériel prélevé chez le lapin.

Un ostéosarcome est souvent accompagné d'un niveau sérique élevé de phosphatase alcaline totale (ALP). Le niveau

élevé d'ALP est indicatif d'une insuffisance hépatique, mais il peut aussi signaler une maladie osseuse si les autres paramètres de la fonction hépatique sont normaux. Chez l'homme et chez le chien, un niveau élevé d'ALP a été associée à un pronostic vital engagé.

Signes cliniques

Les signes cliniques de la présence d'un ostéosarcome sont peu nombreux, non-spécifiques ou absents : anorexie, douleur, détresse respiratoire ou parésie. Cette dernière est causée par l'inflammation des tissus entourant les os affectés, comme les régions de l'épaule, des membres antérieurs ou postérieurs ou des articulations.

Les radiographies peuvent révéler une destruction massive des os ou des proliférations impressionnantes (Figures 2, 4).

Traitement

Il n'existe pas de traitement et le pronostic est médiocre en raison de la nature agressive des tumeurs. Des analgésiques doivent être administrés.

Lorsqu'un membre est affecté et qu'il n'y a pas de métastases dans le reste du corps, l'amputation du membre est le traitement de choix. Si cela se révèle impossible, l'excision chirurgicale avec une grande marge est nécessaire. Le taux de récurrence après excision de la tumeur est élevé, et ne prend souvent que quelques mois. Les intervalles de temps entre les récurrences semblent diminuer après chaque intervention chirurgicale. Si c'est le cas, ou lorsque l'excision chirurgicale n'est pas possible, des soins palliatifs et l'euthanasie doit être considéré pour épargner des souffrances au lapin.

Durant la procédure chirurgicale, il faut enlever la tumeur et ses extensions dans le tissu environnant afin de prévenir une

récidive. La distinction entre les branches microscopiques et le tissu sain n'est pas facile à définir. L'exérèse chirurgicale complète de la tumeur est donc difficile, même si une marge de précaution suffisante est prévue. Celle-ci doit comprendre le plus de tissu possible, sans compromettre la santé du patient. La largeur et la profondeur sont déterminées avant l'opération chirurgicale, en se basant sur l'emplacement de la tumeur, son degré de malignité, et son comportement agressif.

D'autres méthodes de traitement comprennent la radio- et la chimiothérapie.

La radiothérapie doit être évitée dans certains endroits du corps afin de ne pas endommager les tissus environnants. Les lésions liées à la radiation incluent la mort des tissus lié à un vieillissement prématuré ou la destruction des vaisseaux sanguins et l'artériosclérose causée par la radiothérapie entraînant des perturbations de la circulation sanguine dans le tissu. L'obstruction de l'apport sanguin aux tissus conduit à la mort cellulaire. La radiothérapie des tumeurs de la tête et du cou peut causer des sténoses de la carotide ou le développement d'ostéosarcomes.

L'utilisation de la chimiothérapie chez les lapins est expérimentale et les informations sont rares. Avant de déterminer l'opportunité de la chimiothérapie, un examen histologique doit être effectué pour déterminer le taux de la mitose. La sensibilité à la chimiothérapie semble, en effet, être augmentée lorsque de nombreuses cellules tumorales se divisent. L'utilisation de doses quasi-toxiques peut améliorer les résultats de traitement, mais cela doit être soigneusement pesé contre la qualité de vie du lapin. Un oncologue doit être consulté avant un traitement de chimiothérapie. Chez les lapins, quelques tentatives de traitement par chimiothérapie ont été faits, accompagné d'une surveillance

étroite afin de prévenir ou de minimiser la dysbiose intestinale et l'apparition de la diarrhée. Une diminution certaine de la taille de la tumeur a été observée. Les médicaments habituellement utilisés chez d'autres animaux produisent des effets secondaires plus graves et parfois mortels chez les lapins.

Certains lapins sont décédés de causes inconnues durant ou peu après le traitement. Par conséquent, un suivi régulier est important, incluant un examen de la taille de la tumeur et la présence de métastases; la détermination des fonctions du foie, du pancréas, du rein et de l'hématopoïèse. La durée de rémission de la tumeur est indicative du succès de traitement plus que du temps de survie du lapin traité. Lorsque la qualité de vie est sérieusement diminuée, ou que le pronostic vital est engagé, l'euthanasie doit être envisagée.

Hope, présentation clinique

Hope est une lapine de race Rex. Elle a été récupérée par le refuge Hopalong Hollow. Son âge est estimé à un an. Après avoir développé une faiblesse de l'arrière train et des difficultés de déplacement (parésie), elle a été examinée par un vétérinaire local. Une prise de sang a été faite et des radiographies ont été prises.

Interprétation des radiographies

Les radiographies révèlent la présence de nombreuses anomalies osseuses: des masses calcifiées excentriques sur l'os pelvien, sur une vertèbre lombaire et à la base de la queue. Différentes zones de calcification sont également observées dans l'abdomen, le thorax et les tissus pulmonaires.

Quelques cas d'ostéosarcome chez les lapins ont été rapportés. Ils mentionnent la

présence de ces tumeurs au niveau de la mandibule, des côtes, de l'os frontal et du tibia, qui métastasent par voie hématogène vers les poumons, vers l'abdomen et vers la poitrine. Ceci conduit à conclure que cette espèce présente un taux élevé de métastases par rapport à d'autres animaux comme le chien (Figure 4).

Hypothèse : Les masses calcifiées excentriques sur la vertèbre lombaires et les os du pelvis sont probablement des tumeurs primaires, avec des métastases dans les tissus sous-cutanés et dans l'abdomen, le thorax et dans les tissus pulmonaires.

Résultats du bilan sanguin

L'analyse des paramètres biochimiques sont normales, à l'exception de:

- Le Glucose est élevé, 219 mg/dl (normal : 75-145). Ceci peut être causé par le stress lié à la visite vétérinaire et la manipulation par les vétérinaires.
- La Phosphatase alcaline (ALP) est élevée, 356 U/L (normal : 70-145). Les autres paramètres de la fonction hépatique sont normaux ce qui suggère un problème d'origine osseuse, comme un ostéosarcome.

Un niveau élevé de phosphatase alcaline a été observé chez beaucoup de lapins souffrant d'ostéosarcome. Chez le chien, il a été suggéré que le niveau de l'ALP dans le sang peut servir de prédiction du pronostic vital. La plupart des lapins sont néanmoins décédés peu après le diagnostic, ou ont été euthanasié.

L'analyse de sang complète présente aussi quelques anomalies:

- Les Globules rouges (RBC) sont légèrement élevés: 6.24 M/ μ l (normal : 4.62-5.96).
- L'Hématocrite (HCT) est légèrement bas, 35.9% (normal : 40-50%) ce qui est indicatif d'anémie. Ce résultat contredit le

niveau élevé de globules rouges.

- L'Hémoglobine (HGB) est légèrement basse, 12.4 g/dl (normal: 13.3-16.7) suggérant de l'anémie. Ce résultat contredit le niveau élevé de globules rouges, suggérant la présence de globules rouges immatures dans le sang.
- Basophiles, un type de globule blancs réticulocyte jouant un rôle important dans l'immunité, qui a un niveau très élevé: 0.54 K/ μ l (normal range: 0.00-0.01).

Une insuffisance du foie ou un syndrome néphrotique peuvent être écartés, car les paramètres biochimiques respectifs, ALT/AST et créatinine/BUN sont tous dans la norme. Les valeurs élevées des globules rouges et des basophiles ne sont pas liés à la présence d'un sarcome de l'os ; en fait, ils sont en contradiction avec les résultats observés chez les animaux et chez l'homme souffrant d'ostéosarcome : une anémie liée au cancer a été observée chez beaucoup de patient avec un ostéosarcome.

Hypothèse : Aussi bien les globules rouges que les cellules basophiles sont formées à partir de cellules souches de la moelle épinière. Est-ce que les niveaux légèrement élevés de globules rouges et le niveau extrêmement élevés de basophiles sont liés à un tissu de la moelle osseuse néoplasique hyperactif au sein des tumeurs (voir Résultats de l'analyse histologique) ?

Ou est-ce que Hope a souffert d'un problème additionnel de la moelle épinière (leucémie à basophiles) ?

Résultats de l'analyse histologique

Les échantillons prélevés des tumeurs de l'aile droite de l'iléum et leur évaluation histologique ont été fait afin de déterminer la nature des tumeurs. Les échantillons ont été décalcifiés, avant coloration. L'évaluation histologique des tumeurs montre la



Figure 4: « Jamais vu un cas comme ceci » est le terme de nombreux vétérinaires en voyant les radiographies de cette lapine âgée d'environ 1 an qui présentent des tumeurs (masses blanches) sur les os du pelvis, de la colonne vertébrale et des métastases dans l'abdomen, le thorax et dans les poumons (Radiographies fournies par Mme Linda Thibault).

présence de matériel osseux minéralisé. Ces lésions discrètes et expansives sont composées de matériel osseux entrelacé, arrangé au hasard (ce qui écarte la possibilité de formation osseuse intramembranaire à la suite d'un stress). Du tissu de la moelle épinière a aussi été observé dans quelques-uns des espaces intraventriculaires. D'autres espaces sont bordés par de nombreuses cellules pléiomorphiques. Ces cellules sont caractérisées par un cytoplasme indistinct et un noyau rond. Certaines lésions sont bordées par une très fine couche de de tissus connectif fibreux.

Résultat : les tumeurs contiennent des cellules néoplasiques dont l'apparence est compatible avec un ostéosarcome ostéogénique spontané, probablement un ostéosarcome du périoste.

Conclusion

Les données cliniques, radiologiques et pathologiques supportent le diagnostic d'ostéosarcome spontané du périoste, avec de multiples métastases dans l'abdomen, le thorax et les poumons. Comme ces tumeurs sont difficiles à établir, une étude plus poussées des échantillons serait nécessaire par un pathologiste spécialiste de tumeurs osseuses.

La santé de Hope s'est dégradée rapidement après le diagnostic et elle a commencé à souffrir de détresse respiratoire. Elle est été humainement euthanasiée.

Remerciements

Toute ma gratitude à Mme Mrs. Jessica Cucka (USA) et à Mme Linda Thibault (USA), du refuge Hopalong Hollow pour avoir partagé les informations au sujet de Hope et pour la permission d'utiliser les images et les radiographies dans cet article.

J'aimerais aussi remercier Mme Janet Geren (USA) pour son aide.

Mes remerciements aussi au pathologiste Vétérinaire qui a examiné les échantillons, le Dr. Drury R. Reavill du Service de pathologie Zoo/Exotic à West-Sacramento, CA (USA).

Références

- Amand WB, Riser WH, Biery DN. 1973. Spontaneous osteosarcoma with widespread metastasis in a belted Dutch rabbit. *J Am Anim Hosp Assoc* 9:577-581.
- Brodey RS, Riser WH. 1969. Canine osteosarcoma. A clinicopathologic study of 194 cases. *Clin Orthop Relat Res* 62:54-64.
- Buchholz TA, McCabe K, Cobb J, Haroff H, Prestidge BR, Ehler WJ. TP53 Overexpression in radiation-induced osteosarcoma of the rabbit mandible. *Radiation Res* 1999;151:278-282.
- Cotter SM. Current chemotherapy in oncology. Lecture notes. School of Veterinary Medicine. Tufts University, North Grafton, MA, 2002.
- Dernell WS. Surgical oncology. Lecture notes. Animal Cancer Center, College of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences, Colorado State University, 2003.
- Ehrhart N, Dernell WS, Hoffmann WE, Weigel RM, Powers BE, Withrow SJ. 1998. Prognostic importance of alkaline phosphatase activity in serum from dogs with appendicular osteosarcoma: 75 cases (1990-1996). *J Am Vet Med Assoc* 213:1002-1006.
- Harcourt-Brown F. Textbook of rabbit medicine. Oxford, UK: Butterworth-Heinemann; 2002.
- Hoover JP, Paulsen DB, Quallis CW, Bahr RJ. 1986. Osteogenic sarcoma with subcutaneous involvement in a rabbit. *J Am Vet Med Assoc* 189:1156-1158.
- Jones TC, Hunt RD, King NW. Veterinary pathology. Baltimore, USA: Williams and Wilkins; 1997.
- Klein MJ, Siegal GP. 2006. Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. *Am J Clin Pathol* 125:555-581.
- Kirpernsteyn J. Sarcomas of soft tissues. *ivis.com* 2003. ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture20/Kirpernsteyn1.pdf?LA=1
- Kondo H, Ishikawa M, Maeda H, Onuma M, Masuda M, Shibuya H, Koie H, Sato T. 2007. Spontaneous osteosarcoma in a rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Vet Pathol* 44:691-694.
- Laber-Laird K, Swindle MM, Flecknell PA. Handbook of rodent and rabbit medicine. Oxford, UK: Pergamon, 1996.

- Mader DR. 2003. Basic approach to veterinary care, p 147–154. In: Quesenberry K, Carpenter JW, editors. Ferrets, rabbits, and rodents: clinical medicine and surgery, 2nd ed. Philadelphia (PA): Saunders.
- Masuda M, Shibuya H, Koie H, Sato T. Spontaneous osteosarcoma in a rabbit. *Vet Pathol* 2007;44:691-694.
- Mazzullo G, Russo M, Niutta PP, De Vico G. 2004. Osteosarcoma with multiple metastases and subcutaneous involvement in a rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Vet Clin Pathol* 33:102–104.
- Meuten DJ. Tumors in domestic animals. Iowa, US; Blackwell Publishing; 2002.
- Quigley PJ, Leedale AH. 1983. Tumors involving bone in the domestic cat: a review of 58 cases. *Vet Pathol* 20:670–686.
- Renfrew H, Rest JR, Holden AR. 2001. Extraskelatal fibroblastic osteosarcoma in a rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *J Small Anim Pract* 42:456–458.
- Salm R, Field J. 1965. Osteosarcoma in a rabbit. *J Pathol Bacteriol* 89:400–402.
- Slayter MV, Boosinger TR, Pool RR, Dammrich K, Misdorp W, Larsen S. 1994. Malignant tumors. In: *Histological classification of bone and joint tumors of domestic animals*. World Health Organization, 2nd series, vol 1. Washington (DC): Armed Forces Institute of Pathology.
- Thompson KG, Pool RR. 2002. Tumors of bones, p 245–317. In: Meuten J, editor. *Tumors in domestic animals*, 4th ed. Blackwell (IA): Iowa State Press.
- Turrel JM, Pool RR. 1982. Primary bone tumors in the cat: a retrospective study of 15 cats and a literature review. *Vet Radiol* 23:152–166.
- von Bomhard W, Goldschmidt MH, Shofer FS, Perl L, Rosenthal KL, Mauldin EA. Cutaneous neoplasms in pet rabbits: a retrospective study. *Vet Pathol* 2007;44:579-588.
- Walberg JA. 1981. Osteogenic sarcoma with metastasis in a rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Lab Anim Sci* 31:407–408.
- Weisbroth SH. 1972. Neoplastic diseases, p 331–375. In: Weisbroth SH, Flatt RE, Kraus AL, editors. *The biology of the laboratory rabbit*. San Diego (CA): Academic Press.
- Weisbroth SH, Hurvitz A. 1969. Spontaneous osteogenic sarcoma in *Oryctolagus cuniculus* with elevated serum alkaline phosphatase. *Lab Anim Care* 19:263–265.
- Withrow SJ, MacEwan EG. *Small animal clinical oncology*. Philadelphia, USA: Saunders, 2001.