

D. Etats kérato-séborrhéiques

1. Les états séborrhéiques

La séborrhée est une dermatose chronique de certains chiens caractérisée par une anomalie de kératinisation provoquant une augmentation de la formation de squames, une peau excessivement grasse, et souvent une inflammation secondaire. On distingue la séborrhée sèche de la séborrhée grasse. La séborrhée sèche est caractérisée par un pelage terne et sec, un squamosis qui peut être généralisé avec accumulation de squames non adhérentes, blanches ou grises. La séborrhée grasse en revanche est caractérisée par une peau et un pelage gras, accompagnés d'une mauvaise odeur rance. La dermatite séborrhéique est caractérisée par une peau grasse et une desquamation avec une inflammation qui peut être locale ou diffuse. Elle est souvent associée à une folliculite (SCOTT, *et al.*, 2001).

L'état séborrhéique favorise la croissance de levures telles que *Malassezia* qui, à leur tour, favorisent le taux de prolifération des kératinocytes et qui stimulent l'état séborrhéique. Les lésions cutanées classiques de la dermatite séborrhéique sont une alopecie, un érythème, des squames et, à un stade plus avancé, une hyperpigmentation (SCOTT *et al.*, 2001).

On distingue les séborrhées primaires des séborrhées secondaires.

Les séborrhées primaires sont des désordres hérédités d'hyper-prolifération de l'épiderme et sont principalement rencontrés chez le Cocker anglais, le Cocker américain, le West Highland White terrier et le Basset Hound. Le Setter irlandais, le Doberman, le Shar-Pei, le Teckel, le Labrador et le Berger allemand peuvent également être atteints (SCOTT *et al.*, 2001 ; KWOCHKA & RADEMAKERS, 1989)

La photographie 9 représente un Cocker anglais atteint de séborrhée primaire.

Toute cause d'anomalie de prolifération et de différenciation cellulaire ou de desquamation peut être à l'origine d'une séborrhée secondaire. Les dermatoses inflammatoires, par exemple, sont caractérisées par une hyperplasie de l'épiderme, probablement due à une augmentation de la production et de la libération d'eicosanoïdes. Il a été rapporté que la concentration en LTB4 est augmentée dans les lésions cutanées de chiens séborrhéiques. Les LTB4 et les PGE2 augmentent la synthèse d'ADN et stimule la prolifération des cellules de l'épiderme. De même, des hormones influencent la prolifération cellulaire ainsi que le taux de lipides cutanés et sériques et, par conséquent, un trouble hormonal peut provoquer un état séborrhéique. L'hyperadrénocorticisme et l'hypothyroïdie sont ainsi les causes hormonales de séborrhée secondaire les plus rencontrées (SCOTT *et al.*, 2001).

2. Les anomalies de renouvellement cellulaire

Les défauts de kératinisation altèrent l'apparence de la surface de la peau. L'épiderme est constamment renouvelé par des nouvelles cellules. Ce renouvellement s'effectue en 22 jours environ chez le chien. Malgré ce turn-over rapide, l'épiderme maintient son épaisseur normale, possède une couche cornée peu visible, et les cellules mortes sont exfoliées de façon invisible dans l'environnement. Si cet équilibre délicat entre le remplacement des cellules mortes par de nouvelles cellules est altéré, l'épaisseur de l'épiderme change et la couche cornée, ainsi que les cellules mortes, deviennent visibles. Les anomalies de kératinisation provoquent donc des anomalies de prolifération, de différenciation, de desquamation et parfois aussi de formation et de dépôt des lipides épidermiques (SCOTT *et al.*, 2001).

Les anomalies de kératinisation peuvent être congénitales ou acquises. Les anomalies congénitales regroupent la séborrhée primaire, l'ichthyose, la dysplasie épidermique du West Highland White terrier, la dermatose psoriasiforme lichénoïde du Cocker anglais et le syndrome comédoneux du Schnauzer. L'anomalie de kératinisation acquise la plus commune est le «callus» circonscrit aux points de pression (coude, jarret) (SCOTT *et al.*, 2001).

Des études concernant le renouvellement cellulaire de l'épiderme lors de troubles séborrhéiques ont été effectuées et ont montré qu'il est beaucoup plus rapide chez les chiens séborrhéiques que chez les chiens en bon état général.

La moyenne de durée de renouvellement est de 7,85 +/- 1,80 jours pour les chiens atteints de séborrhée primaire. L'épiderme, l'*infundibulum* du follicule pileux et les glandes sébacées sont hyper-prolifératifs chez les chiens séborrhéiques (KWOCHKA & RADEMAKERS, 1989).

Le taux de renouvellement cellulaire de l'épiderme a été évalué chez des Cockers anglais et des Setters irlandais séborrhéiques. Il est d'environ 7 jours et la kératinisation est anormale (BAKER & MAIBACH, 1987).

La durée de renouvellement cellulaire de l'épiderme chez des chiens atteints d'ichtyose est de 3,6 jours, soit 2 fois plus rapide que pour les chiens avec séborrhée primaire (7,9 jours) et 6 fois plus rapide que des chiens non atteints de troubles de la kératinisation (23,4 jours).

3. Prescription de la vitamine A et des rétinoïdes dans le traitement des états kérato-séborrhéiques

a) La vitamine A

La vitamine A et ses métabolites ont un rôle déterminant dans la différenciation cellulaire et sa carence provoque des troubles de la kératinisation telles qu'une xérose et une hyperkératose. De ce fait, la vitamine A a été introduite dans les traitements contre les états kérato-séborrhéiques chez l'homme, puis chez l'animal.

L'efficacité de la vitamine A dans le traitement des états kérato-séborrhéiques chez le chien n'a pas encore été démontrée de façon satisfaisante, sauf pour la dermatose améliorée par la vitamine A.

Ainsi une étude portant sur 40 chiens atteints d'adénite sébacée granulomateuse idiopathique a montré que la vitamine A permet une amélioration de plus de 25% de leurs lésions cutanées chez 70% des chiens ayant reçu de la vitamine A (15 sur 21) mais 3 d'entre eux ont eu des rechutes alors qu'ils étaient sous traitement. Ces chiens recevaient également les traitements topiques prescrits habituellement. La source de vitamine A n'a pas non plus été précisée, la forme estérifiée étant plus stable que le rétinol. L'étiologie et la pathogénie particulières de l'adénite sébacée granulomateuse peuvent être par ailleurs à l'origine des grandes différences de réponse au traitement observées chez les chiens (LAM *et al.*, 2011).

L'adénite sébacée granulomateuse idiopathique canine est une dermatose due à une cornéification anormale. Elle est caractérisée par une réaction inflammatoire mixte dirigée contre les glandes sébacées. La destruction complète de ces glandes peut survenir dans les cas chroniques ou sévères. Les principales lésions cutanées observées sont des squames, des croûtes, des manchons pileux et une alopecie. La répartition des lésions est souvent bilatérale et plus prononcée sur la tête, les pavillons auriculaires, le cou et le tronc. Les races à poils courts développent des zones d'alopecies multifocales avec un squamosis léger à modéré. Les races à poils longs, en revanche, présentent des lésions plus généralisées avec un squamosis et des croûtes sévères et adhérentes, ainsi que des manchons pileux. Il n'y a pas de prurit, sauf en cas de pyodermite superficielle ou de dermatite à *Malassezia*. Certaines formes sont très inflammatoires, nodulaires, ulcératives chez le Vizsla et l'English Springer Spaniel.

La photographie 10 illustre les zones d'alopecies multifocales et le léger squamosis que l'on peut retrouver chez les chiens à poils courts atteints d'adénite sébacée granulomateuse idiopathique.

L'étiologie de cette maladie n'est pas encore connue. Elle est toutefois considérée comme une génodermatose chez l'Akita inu et le Caniche, pour lesquels un mode de transmission héréditaire autosomal récessif a été établi. L'âge et le sexe des animaux ne sont pas des facteurs prédisposant (LAM *et al.*, 2011).

Plusieurs hypothèses ont été formulées concernant l'étiologie et la pathogénie de cette dermatose : attaque immunologique contre les glandes sébacées, défaut dans le métabolisme des lipides provoquant une kératinisation et une production de sébum anormales, un défaut de kératinisation provoquant l'obstruction des conduits sébacés et une inflammation sous-jacente, un défaut anatomique des conduits sébacés conduisant à des fuites de sébum et à une inflammation sous-jacente, une destruction génétiquement déterminée des glandes sébacées, ou une dermatose aggravée à la lumière. Les examens immunohistochimiques montrent la présence d'infiltrats de cellules dendritiques et de lymphocytes T, soutenant ainsi les hypothèses liées à une réponse immunitaire (LAM *et al.*, 2011).

Aucun effet secondaire n'a été rapporté dans cette étude suite à l'administration orale de vitamine A à part une kératoconjunctivite sèche sur un chien qui a reçu des doses supérieures à 2000 mg/kg/j pendant 2 ans. Il est donc recommandé de pratiquer un test de Schirmer de façon régulière chez les chiens qui reçoivent de la vitamine A au long cours.

Chez l'homme, cependant, les doses de vitamine A nécessaires pour créer des améliorations relativement peu satisfaisantes provoquent des effets secondaires non négligeables. Des dérivés de synthèse, les rétinoïdes, plus efficaces et moins toxiques ont ainsi été élaborés.

b) Les rétinoïdes

Plus de 2000 molécules ont été synthétisées à partir de la vitamine A mais seules quelques-unes sont développées en clinique. Les rétinoïdes les plus utilisés dans les troubles de la kératinisation sont l'acide 13-cis-rétinoïque ou isotrétinoïne et l'étrétinate, un rétinoïde aromatique, aujourd'hui remplacé par l'acitrétine.

Les rétinoïdes de synthèse semblent chez le chien, comme chez l'homme, plus efficaces que la vitamine A mais leur coût important est un frein à leur utilisation en médecine vétérinaire.

(1) Mécanisme d'action des rétinoïdes

Les rétinoïdes ont des effets anti-inflammatoires par leur action sur l'expression des cytokines et le chimiotactisme ainsi que la prolifération des lymphocytes. Ils normalisent le turn-over des cellules épidermiques. Ils augmentent la différenciation des kératinocytes en augmentant la production de filaggrine, le nombre et la taille des granules de kératohyaline ainsi que le nombre de filaments de kératine lors de la maturation des kératinocytes en se liant, comme la vitamine A, à des récepteurs nucléaires et/ou cytosoliques (TOMA & NOLI, 2005).

L'isotrétinoïne a des effets sébostatiques voire sébosuppresseurs. Elle inhibe de façon dose-dépendante la prolifération des sébocytes en culture et réduit leur capacité de synthèse des lipides. L'isotrétinoïne est administré par voie générale chez l'homme dans le traitement de l'acné et on observe une atrophie des glandes sébacées pouvant aller jusqu'à 90% de leur volume initial, ainsi qu'une réduction très significative de la sécrétion sébacée, dose-dépendante (80 à 90% après 12 à 16 semaines de traitement). Cette action inhibitrice sur la glande sébacée est spécifique à l'isotrétinoïne. L'acitrétine a prouvé son efficacité dans la plupart des troubles héréditaires de la kératinisation chez l'homme.

L'acitrétine est le métabolite acide et actif de l'étrétinate et n'est utilisée que depuis peu en médecine humaine. Les études sur l'efficacité des rétinoïdes dans le traitement des états kérato-séborrhéiques chez le chien ont donc plutôt été réalisées avec de l'étrétinate et de l'isotrétinoïne.

(2) Prescription des rétinoïdes en médecine vétérinaire

Du fait de leur succès en médecine humaine, les rétinoïdes ont été utilisés pour le traitement de dermatoses séborrhéiques chez le chien telles que la séborrhée primaire idiopathique, l'ichtyose et l'adénite sébacée granulomateuse idiopathique. Une amélioration des signes cliniques et des lésions histologiques est observée chez certains chiens mais pas d'autres, sans que l'on puisse corréler ces résultats aux signes cliniques observés ni aux

lésions histologiques. Ils ne provoquent en revanche aucune amélioration sur les otites externes, fréquentes lors de séborrhée idiopathique des Cockers (POWER *et al.*, 1992).

Pour la séborrhée primaire idiopathique, l'isotrétinoïne marche dans quelques cas à la posologie de 1 à 3 mg/kg 2 fois par jour PO mais se révèle peu efficace dans la majorité des cas. L'étrétinate à la dose de 1 mg/kg/j PO semble plus efficace. Près de la moitié des chiens traités avec des rétinoïdes ont eu des effets secondaires tels que des vomissements, du prurit, des douleurs osseuses et articulaires, des conjonctivites ou des dermatites exfoliatives. Il y a peu d'études concernant l'acitrétine mais il semblerait qu'elle soit aussi efficace que l'étrétinate à la dose de 1 mg/kg/j. Cependant son coût important limite son utilisation dans le domaine vétérinaire. Le rétinol peut être également utilisé mais il est beaucoup plus toxique que les acides rétinoïques et un suivi strict doit être préconisé. Si les acides rétinoïques ou le rétinol sont efficaces, le traitement doit être maintenu à vie. Pour éviter les effets secondaires, la molécule sera administrée une semaine sur deux (SCOTT *et al.*, 2001).

Les acides rétinoïques peuvent également être bénéfiques dans la gestion de l'ichtyose mais il faut attendre parfois plusieurs mois de traitement avant de voir une amélioration de l'état de l'animal et certains chiens ne supportent pas ces molécules. L'isotrétinoïne est efficace à la dose de 1 à 2 mg/kg 2 fois par jour et l'étrétinate à la dose de 2,5 mg/kg/j. L'acitrétine serait efficace à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/j (SCOTT *et al.*, 2001).

Quant à l'adénite sébacée granulomateuse idiopathique, les acides rétinoïques pourraient être utiles dans les cas sévères ou réfractaires au traitement habituel. Ils seraient efficaces, c'est-à-dire diminution de plus de 50% des squames et de l'alopecie, chez 60% des chiens. Ils sont administrés à la dose de 1 à 2 mg/kg/j sauf l'acitrétine qui est donnée à 0,5 à 2 mg/kg/j. On pense que ces bons résultats sont dus à la capacité de l'isotrétinoïne d'inhiber la différenciation des sébocytes matures. La réponse au traitement apparaît dans les 4 à 8 semaines et doit être continué tout au long de la vie de l'animal (SCOTT *et al.*, 2001 ; WHITE *et al.*, 1995)

4. Prescription des acides gras essentiels

Les troubles de la kératinisation s'accompagnent d'une inflammation de la peau et d'une diminution de la barrière cutanée de l'épiderme.

Une étude portant sur les concentrations cutanées et plasmatiques de divers lipides a été réalisée chez 21 chiens présentant une séborrhée chronique. Les concentrations plasmatiques d'acides gras des chiens séborrhéiques étaient dans les limites des valeurs usuelles. Toutefois, les concentrations d'acides gras au niveau cutané ont montré des élévations des concentrations d'acide oléique et d'acide arachidonique et une diminution des concentrations d'acide linoléique. Après 30 jours d'un supplément à base d'huile d'onagre (0,5 ml/kg/j), les concentrations cutanées d'acides gras étaient revenues à la normale et les signes cliniques de séborrhée avaient diminué (CAMPBELL & DORN, 1992).

Les signes cliniques de la séborrhée chez le chien pourraient en partie être dus à une concentration cutanée trop élevée d'acide oléique et d'acide arachidonique et/ou trop faible d'acide linoléique. Un apport en acides gras, particulièrement en acides gras essentiels, pourrait donc être bénéfique pour la restauration de la barrière cutanée et la diminution de l'inflammation.

E. Néoplasies cutanées

La durée de vie des animaux de compagnie augmente si bien que l'oncologie est devenue une spécialité autonome de la médecine vétérinaire. Comme les tumeurs cutanées représentent une part primordiale de l'ensemble des tumeurs chez le chien, en quoi l'alimentation peut-elle jouer un rôle dans leur traitement ?

1. Généralités sur les tumeurs chez le chien

a) Importance des tumeurs cutanées chez le chien

Les chiens ont 6 fois plus de tumeurs que les chats et la peau est le premier site d'apparition de tumeur soit 30% des tumeurs canines. Parmi celles-ci, 55% sont des tumeurs mésenchymateuses, 40% sont épithéliales et 5% dérivent de mélanocytes. L'âge d'apparition s'étale entre 6 et 14 ans, avec une moyenne de 10,5 ans. La fréquence d'apparition de tumeurs cutanées varie selon les races de chien. Les plus concernées sont le Boxer, le Scottish terrier, le Bull mastiff, le Basset hound, le Braque de Weimar, le Kerry blue terrier, et l'Elkhound norvégien. Les femelles semblent plus touchées que les mâles (56% de femelles contre 44% de mâles). Chez le chien, les tumeurs malignes sont moitié moins nombreuses que les tumeurs bénignes et les tumeurs que l'on retrouve par ordre de fréquence sont le lipome, l'adénome des glandes sébacées, le mastocytome, l'histiocytome et le papillome (SCOTT *et al.*, 2001).

Selon le type de tumeur, le traitement approprié peut être la chirurgie, la cryothérapie, l'électrochirurgie, la radiothérapie, la thérapie laser, la chimiothérapie, l'immunothérapie ou bien encore une combinaison de ces différentes méthodes.

b) Le développement d'une tumeur

La carcinogenèse représente l'ensemble des mécanismes conduisant à la transformation d'un tissu sain en un tissu cancéreux. Elle comprend 3 phases : l'initiation, la promotion et la progression.

La phase d'initiation désigne essentiellement une modification de l'ADN du noyau d'une cellule à cause d'une mutation (délétion, crossing over, etc...). Ces altérations de l'ADN sont permanentes et irréversibles. Si 3500 possibilités de cancérisation sont quotidiennes, en revanche, elles sont contrôlées dans l'instant par nos défenses sentinelles axées sur des mécanismes d'auto-immunité intrinsèque (cellules NK, lymphocytes cytotoxiques, mailles du réticulum splénique, macrophages hépatiques (cellules de Kupffer). Normalement, la cellule possède des gènes suppresseurs de tumeur qui permettent la synthèse de molécules capables de réparer les lésions de l'ADN et si l'ADN n'est pas réparé, la cellule entre en apoptose. Mais parfois cette transformation salutaire est prise en défaut : la cellule ne meurt pas, entre en division et transmet alors du matériel nucléaire altéré.

La modification de l'ADN peut se faire selon 5 mécanismes : elle peut être héréditaire, passive, biologique, physique ou chimique :

- Aucune altération génétique prédisposant certaines races de chien au développement de tumeur n'a été mise en évidence même si certaines races de chiens montrent une incidence de cancers plus élevée que d'autres. Le Boxer par exemple semble avoir un risque plus élevé de développer un lymphome.
- Des mutations ponctuelles, des translocations chromosomiques et des amplifications génétiques se produisent spontanément dans toute population de cellules en division. Ces altérations s'accumulent au cours de la vie de l'animal mais ne s'expriment que tardivement, expliquant sans doute la prévalence plus élevée des cancers chez les sujets adultes ou âgés.
- Les agents biologiques les plus susceptibles d'induire un cancer sont les rétrovirus (FeLV et lymphome félin) et quelques parasites (spirocercose).
- Les agents oncogènes physiques sont les rayons ultraviolets, en particulier les UVB et les radiations ionisantes
- De nombreux composés chimiques, naturels ou synthétiques, peuvent induire un processus néoplasique malin, notamment les dérivés benzéniques. L'effet pathologique des agents cancérigènes chimiques n'est obtenu qu'après un contact ou une administration répétée.

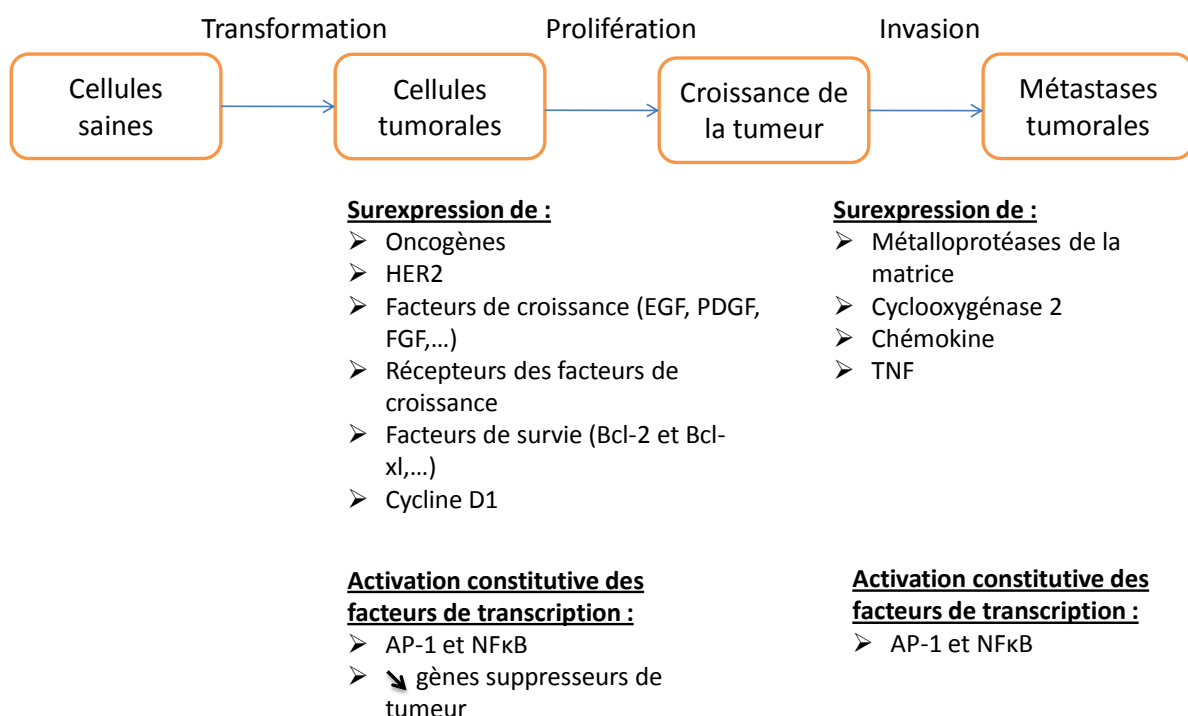
La phase d'initiation correspond à la prolifération anormale des cellules tumorales conduisant à la constitution d'une tumeur, tout d'abord microscopique puis progressivement visible à l'œil nu.

La phase de promotion s'effectue généralement sur une longue période de latence et implique une exposition continue à l'agent promoteur, différent selon le type de cancer.

Enfin le stade de la progression correspond à l'envahissement des tissus par la tumeur, soit l'envahissement des tissus voisins par la prolifération des cellules tumorales in situ, soit l'envahissement d'autres organes par l'essaimage de métastases à travers la circulation sanguine ou lymphatique. En effet, les cellules tumorales sécrètent des cytokines induisant une angiogenèse. Celle-ci est nécessaire à leur développement car un apport supplémentaire de nutriments est indispensable à leur prolifération. D'autres cytokines favorisent progressivement la capacité des cellules néoplasiques de traverser la paroi des capillaires et des méninges, ce qui leur permet de former des métastases.

La figure 3 résume le développement d'une tumeur avec les différentes molécules mis en jeu.

Figure 3 : Ensemble des molécules jouant un rôle dans le développement d'une tumeur d'après (AGGARWAL *et al.*, 2003)



2. Apport de la nutrition dans le traitement des tumeurs cutanées

Il semble que les rétinoïdes, le β -carotène, et la vitamine E affectent tous, par le biais de plusieurs mécanismes, la croissance et la diffusion métastatique des cellules cancéreuses. Certains de ces mécanismes correspondent à une activité antiproliférative spécifique centrée sur les récepteurs. Ces vitamines se fixeraient sur les récepteurs cytosoliques, formant un complexe subissant une translocation jusqu'au noyau cellulaire où les récepteurs modifient la régulation génique. Les autres mécanismes font intervenir des propriétés anti-oxydantes, hormone-like et immunomodulatrices (OGILVIE & MARKS, 2000). Il semblerait que les acides gras $\omega 3$ et le sélénium affectent aux-aussi la croissance et la diffusion métastatique des cellules cancéreuses.

a) La vitamine E et le sélénium

La peau est soumise à beaucoup de radicaux libres de fait qu'elle est en contact avec l'extérieur (polluants, radiation UV, parasites, microorganismes). Or un excès de radicaux libres provoque une prolifération cellulaire anormale et une diminution de l'apoptose, ce qui constitue une réponse indésirable face à des cellules tumorales.

Comme la couche cornée contient beaucoup de lipides, un antioxydant liposoluble tel que la vitamine E joue un rôle majeur pour réduire l'impact des radicaux libres. D'autant plus que la concentration en vitamine E dans la peau augmente avec la concentration plasmatique de vitamine E et qu'il a été montré chez l'homme qu'une administration orale de vitamine E augmente les capacités photo-protectrices (JEWELL *et al.*, 2002).

Il semblerait que la vitamine E ait également une action antiproliférative. La vitamine E se fixerait aux récepteurs salicyliques puis il y aurait translocation de ce complexe jusqu'au noyau où l'ADN se fixe sur les sites des récepteurs intervenant dans la régulation génique. La vitamine E inhiberait les infections rétrovirales en normalisant le système immunitaire par interaction avec les macrophages et les lymphocytes T (OGILVIE & MARKS, 2000).

En plus de son activité anti-oxydante, le sélénium a un effet immunostimulant, en particulier sur les cellules cytotoxiques, ce qui permet une lutte plus efficace contre les cellules tumorales. La destruction des cellules tumorales est ainsi augmentée de 118% par rapport au seuil de base (RAYMAN, 2000).

Un supplément en sélénium pourrait réduire le risque de développer un cancer. Le mécanisme pourrait être lié à l'augmentation de la réponse immunitaire à médiation cellulaire ou bien à l'augmentation de la production de métabolites anti-tumorigènes qui peuvent perturber le métabolisme des cellules tumorales, inhiber l'angiogenèse, et induire l'apoptose des cellules cancéreuses (RAYMAN, 2000).

Ainsi un apport supplémentaire en vitamine E et en sélénium pourrait être intéressant pour diminuer l'incidence des tumeurs cutanées ou bien encore comme traitement adjuvant.

Beaucoup d'études ont été réalisées chez l'homme pour mieux connaître les effets anti-cancéreux de la vitamine E et du sélénium mais les résultats paraissent pour l'instant contradictoires. Le sélénium aurait un effet protecteur contre certains cancers. Un apport en sélénium provoquerait ainsi une diminution des cancers de la prostate, du côlon et du poumon de, respectivement 63%, 58% et 46% mais n'aurait aucun effet sur l'incidence des carcinomes des cellules squameuses ou basales de la peau (CLARK *et al.*, 1996 ; BROWN & ARTHUR, 2001). Le supplément en vitamine E serait quant à lui au mieux sans effet (GAZIANO *et al.*, 2009 ; LIPPMAN *et al.*, 2009), au pire augmenterait l'incidence de certains cancers tels que le cancer de la prostate (KLEIN *et al.*, 2011).

b) Les caroténoïdes

Les propriétés anti-oxydantes et immunostimulantes des caroténoïdes seraient bénéfiques contre certains cancers. Des études ont donc été réalisées pour évaluer leurs propriétés anti-cancéreuses. Il a ainsi été montré que les caroténoïdes ont un effet bénéfique sur les tumeurs mammaires et les fibrosarcomes.

Divers caroténoïdes (astaxanthine, canthaxantine, lycopène, et β -carotène) inhibent la croissance tumorale lors de tumeurs mammaires. L'astaxanthine semble être la plus efficace et elle a aussi un effet inhibiteur sur les cellules des fibrosarcomes. Les effets anti-cancéreux de ces caroténoïdes semblent être dose dépendants (CHEW *et al.*, 1999).

La lutéine a elle aussi un effet anti-cancéreux sur les tumeurs mammaires³. L'apport en lutéine diminue l'incidence ainsi que la croissance et le développement des tumeurs mammaires induites sur des souris (PARK *et al.*, 1998). Les effets anti-cancéreux ne sont en revanche pas dose dépendants avec la lutéine puisque le maximum d'effet a été obtenu avec un supplément à 0,002%. Aucun effet bénéfique n'a été observé chez les souris recevant 0,2 ou 0,4% de lutéine. Les effets anti-cancéreux de la lutéine sont dus à une diminution de l'angiogenèse et à une augmentation de l'apoptose des cellules tumorales. La supplémentation en lutéine provoque une augmentation de l'expression des gènes pro-apoptotiques (p53 et Bax) et, à l'inverse, une diminution de l'expression des gènes anti-apoptotiques (Bcl-2) (CHEW *et al.*, 2003).

Aucun effet secondaire n'a été observé.

Les caroténoïdes ont donc des effets anti-cancéreux sur les tumeurs mammaires. D'autres recherches restent à faire pour savoir si ces effets se retrouvent lors de tumeurs cutanées.

³ Le tissu mammaire est une déclinaison épithélio-glandulaire du tégument.

c) *Les rétinoïdes*

Tout comme les caroténoïdes, les rétinoïdes sont des dérivés de synthèse de la vitamine A, mais ils n'agissent pas de la même façon sur les cellules tumorales. Le principal intérêt des rétinoïdes en cancérologie réside dans le fait qu'ils stimulent la différenciation cellulaire et augmentent la sensibilité des cellules cancéreuses à la chimiothérapie et aux radiations ionisantes.

(1) Mécanismes d'action sur les cellules tumorales

In vitro, l'acide rétinoïque stimule la différenciation sur certaines lignées cellulaires néoplasiques. Cette stimulation de la différenciation est corrélée à l'inhibition de l'expression de certains oncogènes, tels que c-myc. Une action membranaire directe est également possible. Les rétinoïdes modulent la glycosylation des glycoprotéines membranaires et pourraient ainsi modifier la structure de récepteurs membranaires impliqués dans la réponse aux facteurs de croissance (WHITE *et al.*, 1993).

Au cours de la transformation néoplasique, il a été observé une diminution du nombre des jonctions gap qui permettent les communications intercellulaires. Les rétinoïdes entraînent une augmentation significative du nombre de ces jonctions au sein des tissus néoplasiques (WHITE *et al.*, 1993).

Les rétinoïdes ont montré un effet chimio-préventif dans l'induction et le développement de cancers variés sur plusieurs modèles animaux (cancer de la mamelle chez la ratte, cancer de la vessie chez la souris et le rat). Ils exercent leur action chimio-préventive par une action antipromotrice. Ils provoquent une diminution de l'activité de l'ornitine décarboxylase, une enzyme impliquée dans la prolifération et la différenciation cellulaire, ainsi qu'une réduction de l'induction de cette enzyme par des promoteurs tumoraux. Les rétinoïdes auraient également une action inhibitrice dans la phase d'initiation de la carcinogénèse.

(2) Prescription lors du traitement de tumeurs cutanées

Les rétinoïdes synthétiques, l'isotrétinoïne et l'étrétinate, ont été utilisés avec succès chez le chien pour le traitement du kérato-acanthome, du pilomatrixome (TOMA & NOLI, 2005 ; GAZIANO *et al.*, 2009) ainsi que d'autres tumeurs cutanées bénignes, du lymphome cutané, de l'épithélioma spinocellulaire et des lésions précancéreuses associées comme la maladie de Bowën (WHITE *et al.*, 1993).

L'administration de rétinoïdes de synthèse lors de tumeurs cutanées bénignes évite les récurrences et les chirurgies à répétition. Pour le lymphome cutané, la moyenne de survie a varié de 5 à 17,5 mois, ce qui correspond à la moyenne de survie pour le traitement habituel chimiothérapique. Des effets secondaires ont été observés chez 29% des chiens : une alopecie abdominale, des hépatopathies avec anémie, une douleur osseuse et articulaire, une toux sèche légère, une augmentation de salivation et un dépôt lipidique cornéen (WHITE *et al.*, 1993).

Les doses utilisées étaient de 1 à 2 mg/kg toutes les 24h d'isotrétinoïne ou 1 mg/kg d'étrétinate toutes les 24h pour les tumeurs cutanées bénignes, et 3 à 4 mg/kg toutes les 24h d'isotrétinoïne pour le lymphome cutané.

L'utilisation des rétinoïdes de synthèse pourrait donc être envisagée lors de tumeurs cutanées bénignes récidivantes ou pour les chiens atteints de lymphome cutané qui ne supportent pas la chimiothérapie (Iomustine).

d) Les acides gras ω 3

L'inflammation néoplasique joue un rôle important dans la promotion et la progression des tumeurs cutanées. L'apport d'acides gras ω 3 permet la diminution de l'inflammation et donc pourrait diminuer l'incidence et le développement des tumeurs. Ils pourraient également interférer avec le signal déclenchant la voie catabolique impliquée dans la cachexie liée au cancer et atténuer la perte de poids et de masse maigre via notamment la diminution de l'inflammation.

(1) Diminution de l'incidence des tumeurs grâce à une diminution de l'inflammation

L'acide (\pm)-13-hydroxy-10-oxo-trans-11-octadécénoïque (13-HOA) est un métabolite de l'acide linoléique (LA) que l'on retrouve dans les germes de maïs. Il montre une toxicité pour plusieurs lignées de cellules cancéreuses et réduit l'expression de gènes pro-inflammatoires des macrophages murins. Le 13-HOA, contrairement au LA, inhibe la promotion de tumeurs cutanées et l'inflammation provoquée par un agent chimique irritant chez la souris. Le DHA a aussi un effet anti-inflammatoire lorsque l'inflammation est induite par un agent chimique irritant mais moindre que le 13-HOA (YASUDA *et al.*, 2009).

L'administration orale d'huile de poisson permet également une diminution de la réponse inflammatoire au niveau de la peau et une meilleure cicatrisation après une exposition aux UVA, comparée aux animaux nourris avec une huile de maïs riche en LA (LIU *et al.*, 2001).

Le 13-HOA est un facteur nutritionnel avec des propriétés chimio-protectrices et anti-inflammatoires qui restent encore à explorer mais un apport oral en acides gras ω 3 pourrait permettre une diminution de l'incidence de tumeurs cutanées liées au rayonnement UV.

(2) Modulation de l'expression des gènes pro-oncogènes

Des études réalisées sur des animaux de laboratoire et des lignées cellulaires ont montré que les acides gras ω 3 peuvent inhiber la croissance tumorale dans plusieurs types de cancers tels que les tumeurs épithéliales, cutanées et mammaires, ainsi que les adénocarcinomes colique et prostatique (LIU *et al.*, 2001).

Les acides gras ω 3 pourraient être impliqués dans l'apoptose liée aux mitochondries qui est régulée par les protéines de la famille Bcl-2. Cette famille de protéines promeut ou inhibe

l'apoptose en régulant la libération d'effecteurs mitochondriaux. Des études sur lignée cellulaire de tumeur mammaire ont montré que l'EPA augmente l'expression des protéines qui favorisent l'apoptose et diminue celle des protéines qui l'inhibent. D'autres études sur des lignées cellulaires du cancer du côlon et de leucémie ont montré que l'exposition de l'EPA et du DHA augmente l'activation de la caspase-3, un activateur de l'apoptose. Sur des cellules du cancer du côlon, l'expression des Bcl-2 est fortement diminuée par le DHA, ce qui est en partie lié à l'augmentation de la peroxydation des lipides. Ces études apportent de nouveaux éclairages sur le mécanisme d'action des acides gras ω 3, démontrant leur capacité à changer la balance entre les protéines Bcl-2 qui favorisent l'apoptose et celles qui l'inhibent en faveur de la mort cellulaire des cellules cancéreuses (BARACOS *et al.*, 2004).

Les acides gras ω 3 peuvent également moduler la physiologie cellulaire en affectant la voie de transmission des signaux et l'expression des gènes.

Les acides gras ω 3 pourraient également inhiber l'angiogénèse et les métastases, mais le mécanisme d'action n'a pas encore été clairement défini.

(3) Aide à la chimiothérapie

Les acides gras ω 3 favorisent la destruction des cellules tumorales par la chimiothérapie et réduisent les effets secondaires.

Certains acides gras augmentent la cytotoxicité de plusieurs molécules largement utilisées en chimiothérapie. En supplémentant l'alimentation en acides gras polyinsaturés, on augmente la proportion de ces acides gras dans les membranes cellulaires et dans les tissus, y compris les cellules tumorales. Une membrane cellulaire plus fluide permet de meilleurs échanges et donc une plus grande concentration intracellulaire des molécules anti-néoplasiques.

La phosphoglycoprotéine (PgP) est un transporteur dont l'activité est grandement influencée par le taux et le type de lipides. La PgP facilite la sortie des molécules cytotoxiques des cellules et elle est très exprimée dans les cellules tumorales. Les molécules capables d'agir sur cette protéine, telles que la doxorubicine, ne sont pas assez efficaces à la dose maximale permettant d'éviter les effets secondaires. Les acides gras ω 3 augmentent l'accumulation et la rétention de la doxorubicine aussi bien dans les cellules sensibles à cette molécule que dans les cellules résistantes via un mécanisme impliquant la PgP (BARACOS *et al.*, 2004). L'action anti-cancéreuse de la doxorubicine est ainsi décuplée.

L'apport en acides gras ω 3 diminue l'expression des enzymes antioxydantes synthétisées par les cellules tumorales. La suppression d'enzymes telles que la glutathion peroxydase est un facteur plus important dans la diminution de la croissance tumorale que la formation de peroxydes par les molécules anti-néoplasiques. La peroxydation des lipides en tant que mécanisme pour augmenter la mort des cellules tumorales ne peut s'envisager qu'avec un taux important d'acides gras ω 3 dans l'alimentation car sinon, ces acides gras seront oxydés avant d'avoir atteint les cellules cibles.

Une étude sur des animaux de laboratoire a montré qu'une alimentation riche en huile de poisson, précédant le traitement à base de cyclophosphamide puis un supplément en

vitamines E et C après le traitement, était la méthode la plus efficace pour éviter les métastases (BARACOS *et al.*, 2004).

Les acides gras $\omega 3$ ont un effet protecteur sur les tissus du tube digestif et la moelle osseuse, diminuant ainsi les effets secondaires dus aux molécules utilisées en chimiothérapie. Le DHA évite aussi l'alopecie provoquée par certaines molécules (BARACOS *et al.*, 2004).

3. Prescription de la curcumine

La curcumine ou diféruloylméthane est le pigment principal du curcuma (*Curcuma longa*), aussi appelé safran des Indes. C'est un pigment polyphénolique (curcumoïde) qui donne une couleur jaune (colorant alimentaire E100). Des études *in vitro* montrent que la curcumine possède de nombreux effets qui pourraient être intéressants dans la lutte contre le cancer (AGGARWAL *et al.*, 2003). Le curcuma conserve ses phytonutriments (curcumines, curcuminoïdes, huiles essentielles) si la préparation est un jus de rhizome frais. Le curcuma séché nécessite en revanche un ajout de pipérine de poivre noir pour augmenter sa biodisponibilité.

a) Mécanismes d'action de la curcumine

La curcumine est un puissant antioxydant, un puissant antiseptique et un puissant anti-inflammatoire. Elle inhibe la prolifération de cellules tumorales impliquées lors de mélanome malin, d'adénocarcinome mammaire, de tumeurs malignes d'organes profonds (côlon, rein, foie, prostate). Elle réduit également la prolifération de certaines cellules normales telles que les hépatocytes, les cellules épithéliales, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, les ostéoclastes et les lymphocytes T. Elle freine la prolifération cellulaire induite par les facteurs de croissance.

La curcumine induit également l'apoptose dans un certain nombre de cellules. Le mécanisme de l'apoptose diffère selon le type cellulaire mais implique, dans la plupart des cas, les mitochondries et la réduction de l'activité d'une protéine anti-apoptotique (Bcl-2 et Bcl-xl).

La curcumine pourrait affecter la prolifération cellulaire en modulant les voies de signalisation cellulaire faisant intervenir les facteurs de transcription (NF- κ B et AP-1), les protéines kinases, les facteurs de transcription, les récepteurs kinases et les cyclooxygénases (GUIMARÃES *et al.*, 2011). Il a été montré que la curcumine inhibe l'AP-1 (activating protein-1) qui est impliquée dans l'apparition de tumeur ainsi que la cyclooxygénase 2 et la lipoxygénase.

Le NF- κ B est un facteur de transcription qui joue un rôle majeur dans le système immunitaire des cellules puisqu'il contrôle l'expression de nombreuses cytokines ainsi que les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité. La régulation inappropriée de ce facteur ainsi que des gènes qui en dépendent est associée à diverses conditions pathologiques telles que le choc septique ou toxique, les réactions dites du greffon contre hôte, la réplication virale, l'athérosclérose et le cancer. Le NF- κ B est activé par de nombreuses cytokines

inflammatoires (TNF, lymphotoxines, interleukines, produits bactériens, produits de stress oxydatif, rayons UV). À son tour il stimule de nombreux gènes impliqués dans la synthèse de cytokines inflammatoires (TNF, IL-1, chémokines) et des molécules d'adhésion. La curcumine supprime l'activation du NF- κ B. De ce fait, la suppression de l'activation de ce facteur de transcription peut expliquer les effets antiprolifératifs et pro-apoptotiques de la curcumine, ainsi que des effets anti-inflammatoires.

La cycline D1 est un proto-oncogène qui est surexprimé dans de nombreux cancers tels que le cancer du sein, de l'œsophage, du poumon, du foie, du côlon et de la prostate. L'inhibition de la prolifération des cellules tumorales par la curcumine est liée à la diminution de l'expression de la protéine cycline D1.

b) Etudes in vivo de l'effet anti-cancéreux de la curcumine

In vitro, le potentiel préventif et curatif de la curcumine vis-à-vis des cancers est très intéressant. In vivo, les résultats ne sont pas aussi spectaculaires. Tout d'abord, la curcumine n'est absorbée qu'à environ 60% par l'intestin chez le rat et elle est rapidement métabolisée et excrétée. Une administration concomitante de pipérine dérivée du poivre noir diminue de façon significative l'élimination de la curcumine et augmente sa biodisponibilité pour l'organisme de 154% chez les rats et de 2000% chez l'homme (SHOBA *et al.*, 1998). Les métabolites dérivés de la curcumine n'ont pas du tout les mêmes effets anti-inflammatoires que la curcumine. Prise par voie orale, la curcumine semble surtout intéressante dans la prévention et le traitement du cancer du côlon. En revanche, administrée en topique, la curcumine diminue l'apparition de tumeurs cutanées (AGGARWAL *et al.*, 2003).

Toutes ces données montrent que la curcumine a un potentiel préventif mais aussi thérapeutique pour divers cancers. Concernant les tumeurs cutanées, elle semble plus active si elle est administrée de façon topique mais pourrait tout de même avoir des effets si elle est donnée par voie orale.