

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE

جامعة ابن خلدون تيارت

UNIVERSITÉ IBN KHALDOUN TIARET

معهد علوم البيطرية

INSTITUT DES SCIENCES VÉTÉRINAIRES

قسم الصحة الحيوانية

DÉPARTEMENT DE SANTE ANIMALE

Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du Diplôme de Master complémentaire

Domaine : Sciences de la Nature et de la vie

Filière : Sciences vétérinaires

Présenté par :

AMARA TEWFIK

Thème

**LA TUMEUR VÉNÉRIENNE TRANSMISSIBLE
CANINE :sarcome de sticker**

Soutenu publiquement le :

Jury :

Président :

Pr KHIATI Beghdad

Grade :

MCA

Encadreur :

Dr BACHA Salima

MCB

Examineur I :

Dr MOUSSA Ahmed

MCB

Année universitaire 2019 / 2020

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

**A ma très chère mère Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te
remercier**

**comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me
guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force
pour affronter les différents obstacles.**

A mon très cher père

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager.

Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

A mes chers frères

A mes chères sœurs

Puisse Dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout

Réussite

A tous ceux qui ont été à mes côtés jusqu'à aujourd'hui.

Qu'ils trouvent à travers ce travail ma sincère reconnaissance.

Remerciements

Ce travail est l'aboutissement d'un long cheminement au cours duquel j'ai bénéficié de l'encadrement, des encouragements et du soutien de plusieurs personnes. C'est avec joie que je rends ce travail si passionnant, enrichissant, épuisant et envahissant.

*J'aimerais en premier lieu remercier Dieu **Allah** qui m'a donné la volonté et le courage pour la réalisation de se travail.*

*Je tiens à remercier tout d'abord mon encadreur **Mme bacha salima** pour avoir accepté de dirigé et pour son aide, son soutien et sa disponibilité tout au long de ce travail.*

*J'aimerais exprimer ma gratitude et mes sincères remerciements à tous les **membres de Jurys** d'avoir accepté de juger notre travail et de contribuer à son enrichissement par leur valeureuses remarque.*

En fin

J'adresse mes plus sincères remerciements à tous mes proches et collègues, qui m'ont toujours soutenus et encouragés au cours de la réalisation de ce mémoire

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES FIGURES	
TABLE DES TABLEAUX	
TABLE DES PHOTOS	
TABLE DES ANNEXE	
LISTE DES ABRÉVIATIONS	
INTRODUCTION	01
CHAPITRE I : LA TUMEUR VÉNÉRIENNE TRANSMISSIBLE CANINE	
A. Origine et répartition géographique	04
B. Épidémiologie	05
C. Étiologie et mécanismes de transmission	06
1. Particularités du génome de la tumeur vénérienne transmissible canine ..	
D. Présentation clinique	17
E. Caractéristiques anatomo-pathologiques	19
1. Caractéristiques macroscopiques	19
2. Caractéristiques cytologiques	20
3. Caractéristiques histologiques	23
4. Caractéristiques immun histochimiques	25
a. Profil immun histochimique des cellules tumorales.....	25
b. Caractéristiques immun histochimiques du stroma	27
5. Caractéristiques ultra structurales	28
F. Immunité associée à la tumeur transmissible vénérienne canine	29
G. La tumeur vénérienne transmissible canine à l'origine d'une manipulation de la biologie de son hôte ?	35
H. Diagnostic	35
I. Traitements et pronostic	37
1. L'exérèse chirurgicale	37
2. La radiothérapie	38
3. L'immunothérapie	39
4. La chimiothérapie	40
CHAPITRE II : PARTIE EXPERIMENTALE	42
Protocole expérimental	43
présentation du cas clinique	44
Anamnèse	44
Examen clinique général	44
Examen complémentaire	45
Examen échographique	45
Examen d'hématologie	49
Examen cytologique	50
Diagnostic clinique	52
Démarche thérapeutique	52
Discussion	53
Conclusion	54

Références bibliographiques	56
Résumé	67
Les annexes	70

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalences estimées de la tumeur vénérienne transmissible canine dans le monde.....	06
Figure 2 : Aspects macroscopiques de tumeurs vénériennes transmissibles canines génitales et extra-génitales.....	21
Figure 3 : Aspect cytologique de la tumeur vénérienne transmissible canine.....	22
Figure 4 : Arbre décisionnel pour le diagnostic des principales tumeurs à cellules rondes chez le chien. <i>D'après Duncan et Prasse, 1979</i>	23
Figure 5 : Caractéristiques cytomorphologiques des formes « lymphocytaire » et « plasmocytaire » de la tumeur vénérienne transmissible canine.....	24
Figure 6 : Coupe histologique de la tumeur vénérienne transmissible canine.....	25
Figure 7 : Ultrastructure des cellules de la tumeur vénérienne transmissible canine.....	30
Figure 8 : Modèle de l'évasion immunitaire de la tumeur vénérienne transmissible canine.....	35

Table des annexe

Annexe01 :fiche de consultation I	70
Annexe02 : fiche de consultation II	71
Annexe03 : présentation des résultats mythic18	72

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Profil immun histochimique de la tumeur vénérienne transmissible canine.....	27
Tableau 2 : hématologie de l'ysa	50
Tableau 3 : Numération / formule leucocytaire.....	51
Table des photos	
Photo 01 : aspiration à l'aiguille fine de la masse vaginal	46
Photo 02 : écoulement sanieux peut abondant (signe d'une sur infection bactérienne)	46
Photo 03 : échographie de la tumeur dans sa partie externe	46
Photo 04 : coupe transversale : hétérogénéité de la tumeur avec un aspect hyperechogène présence de cône d'ombre signe de calcification et on note des plages anéchogènes de la tumeur avec contour irrégulier	46
Photo 05 : coupe longitudinal de la vessie et l'utérus	46
Photo 06 : Métastases du sarcome de sticher la tumeur est visualisée sous forme d'une masse écho gène tissulaire infiltrante au niveau de l'utérus avec des foyer hétérogènes aux centre	47
Photo 07 : le contenu vésical est anéchogène avec présence de sédiment echogène dans sa partie distale (cystite) la paroi vésicale peut épaisse et légèrement irrégulière.....	48
Photo 08 : ovaire droit et gauche plein de kystes (folliculaires ou lutéaux)	49
Photo 09 : A : le rein droit : présent un hydronéphrose, Le rein gauche : aspect calicielles en formes de tête de chou-fleur aspect pathognomonique de la pyélonéphrose	49
Photo 10 : aspect cytologique de la tumeur vénérienne transmissible de l'ysa Observation en microscopie optique au grossissement 40*10 réaliser avec une coloration (MGG) TVT	52
Photo 11 : _ Augmentation du nombre de figure de mitose (mitose atypiques) voire flèche _ macrocaryose : augmentation de la taille du noyau qui est habituellement associée à une augmentation du rapport nucléocytoplasmique _ cytoplasme claire avec des vacuolisation	53

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACTH : Hormone corticotrope
ADN : Acide désoxyribonucléique
ADN mt : Acide désoxyribonucléique mitochondrial
Ag NOR : *Argyrophilic Nuclear Organizer Region*
ARN : Acide ribonucléique
ARN m : Acide ribonucléique messenger
BALT : Tissu lymphoïde associé aux bronches
BCG : Vaccin bilié de Calmette et Guérin
BrdU : Bromodésoxyuridine
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
CSC : Cellule souche cancéreuse
FISH : Hybridation *in situ* en fluorescence
GALT : Tissu lymphoïde associé au tube digestif
HSP : Protéines de choc thermique
IL : Interleukine
Ig : Immunoglobuline
IRM : Imagerie par résonance magnétique
kDa : kilo Dalton
kpb : kilo paires de bases
LINE : *Long interspersed nuclear element*
MMP : Matrix metalloproteinase
ND : Néoplasie disséminée
NK : Natural killer
NSE : *Neuron specific enolase* 10 PRX : Périaxine
RAD : *Restriction-site associated DNA*
RPPH1 : *Ribonuclease P RNA component H1*
RT-PCR : *Reverse transcriptase polymerase chain reaction*
SNP : *Single nucleotide polymorphism*
SNV : *Single nucleotide variant*
TLR : *Toll-like receptor*
TFTDT : Tumeur faciale transmissible du diable de Tasmanie
TGF : *Tranforming growth factor*
TVTC : Tumeur vénérienne transmissible canine
IFN : Interféron
TSA : Trichostatine A
PCR : *Polymerase chain reaction*
POMC : Proopiomélanocortine

INTRODUCTION

Le cancer est *a priori* une maladie individuelle. Une tumeur émerge dans un organisme quand une cellule acquiert des mutations qui lui permettent, entre autres, une prolifération illimitée. Il s'en suit une sélection de sous-clones aux phénotypes de plus en plus agressifs qui favorisent la progression et la dissémination de la tumeur au sein de l'organisme qui l'a vu naître. Par ses effets délétères et en l'absence de traitement approprié, le cancer est alors presque toujours mortel pour son hôte, avec qui il disparaît.

L'existence de cancers transmissibles donne une toute autre dimension à ces concepts car la maladie ne se limite plus alors à un seul individu. En effet, la lignée cellulaire tumorale issue d'un premier hôte peut persister bien après sa mort en étant transmise et en se développant au sein d'un nouvel organisme. Dans ces circonstances, le cancer se comporte comme une maladie infectieuse.

Plusieurs cas de transmission de cancers de la mère à son enfant au cours de la grossesse (par voie hématogène transplacentaire) ont été décrits (Alexander *et al.*, 2003 ; Isoda *et al.*, 2009). Des cas de transmission lors de greffes d'organes (greffons contenant une tumeur) ou de chirurgies carcinologiques (inoculation accidentelle du patient au chirurgien) ont également été rapportés (Gärtner *et al.*, 1996 ; Kauffman *et al.*, 2002 ; Sala-Torra *et al.*, 2006 ; Tolar et Neglia, 2003). Dans ces exemples, seuls deux individus sont concernés. Des cas de transmissions de tumeurs impliquant plus de deux individus ont cependant pu être observés dans des populations d'animaux de laboratoire. On retiendra notamment l'exemple du hamster doré (*Mesocricetus auratus*) : dans cette espèce, des tumeurs agressives ayant les caractéristiques de lymphomes/leucémies¹ ont circulé entre individus par contact direct, cannibalisme ou par l'intermédiaire d'arthropodes, et ce, dans plusieurs animaleries sans qu'il ait pu être clairement établi s'il s'agissait d'authentiques tumeurs transmissibles ou de tumeurs viro-induites (Brindley et Banfield, 1961). Ces tumeurs n'ont depuis plus été observées mais pourraient potentiellement réapparaître un jour dans une colonie.

De façon plus remarquable, il existe actuellement plusieurs cancers transmissibles qui se propagent naturellement au sein de populations animales, parmi ces tumeurs, la tumeur vénérienne transmissible canines.

Ces tumeurs ont continué d'exister bien après la mort de leur hôte d'origine et représentent donc des entités tout à fait originales au sein du règne animal, sans équivalent connu chez l'homme. Ces lignées cellulaires tumorales se comportent comme des parasites et ont une biologie très particulière.

Dans cette thèse, notre étude se limitera à la tumeur vénérienne transmissible qui circulent toujours au sein de populations animales canine. Nous évoquerons successivement ses caractéristiques sur le plan clinique, cytologique hématologique, échographique.

Pour en faire ressortir ensuite, dans une discussion synthétique, les similitudes et les différences avec les autres tumeurs vaginales afin de mieux comprendre les mécanismes susceptibles d'expliquer l'existence de cette tumeur et enfin établir une décision thérapeutique convenable.

CHAPITRE I :
LA TUMEUR VÉNÉRIENNE TRANSMISSIBLE CANINE

I- LA TUMEUR VÉNÉRIENNE TRANSMISSIBLE CANINE

La tumeur vénérienne transmissible canine (TVTC) est, comme son nom l'indique, un cancer transmis de chiens à chiens au cours du coït. Elle est également connue sous le nom de sarcome de Sticker. La singularité de cette tumeur est à l'origine d'une littérature abondante et parfois contradictoire dont nous rassemblons ici les principaux éléments.

A. Origine et répartition géographique

Dans la littérature scientifique, la première description de la TVTC date de 1810 (Blaine, 1810). Cependant, comme nous le verrons par la suite, les études génétiques sont en faveur d'une origine bien plus ancienne, pouvant remonter jusqu'à 11 000 ans (Deckeret *al.*, 2015 ; Murchison *et al.*, 2014 ; Murgia *et al.*, 2006 ; Rebbeck *et al.*, 2009).

Des preuves de l'existence de cette tumeur ont été mises en évidence avant 1910 aux États-Unis, en France, en Allemagne, en Italie, au Royaume-Uni, au Japon et en Nouvelle-Guinée.

Depuis cette date, des cas ont pu être observés sur tous les continents avec des prévalences allant de moins d'1 % (Jamaïque en 1968, Kenya en 1972 ; Bangladesh en 2010) à presque 20 % (Nouvelle-Guinée en 1985, Mexique en 2007 et 2010) (Das et Das, 2000 ; Strakova et Murchison, 2014).

La prévalence de cette maladie est par ailleurs soumise à des variations, comme en témoigne la diminution du nombre de cas documentés dans les années 50 à Londres et à New-York.

De telles variations sont probablement la conséquence de campagnes de stérilisation ou de l'instauration de lois relatives à la détention des animaux de compagnie.

Les disparités observées entre pays sont corrélées aux différences de niveau économique ainsi qu'à la présence ou non de chiens errants. Ainsi, un pays pauvre dans lequel circulent des chiens errants, *a priori* non stérilisés, semble plus à même de présenter une prévalence élevée de la TVTC du fait de son mode de transmission particulier (Strakova et Murchison, 2014).

Une enquête épidémiologique récente a mis à jour les données concernant la répartition mondiale de la TVTC en se basant sur des questionnaires envoyés à des vétérinaires praticiens. Les résultats de cette étude sont rapportés dans la **figure 1**.

Il ressort de ces données que la TVTC est endémique dans au moins 90 pays à travers le monde, notamment en région tropicale ou subtropicale, avec des pays d'Amérique du Sudd'Afrique et d'Asie où la prévalence dépasse encore les 1 % tout en restant toujours inférieure à 10 % (Strakova et Murchison, 2014).

Aux Bahamas, au Japon et en Inde, il s'agit même de la tumeur la plus fréquente chez le chien (Gangulyet *al.*, 2016). Il est à noter que certains pays ou certaines régions semblent désormais indemnes, vraisemblablement grâce à une gestion plus efficace et maîtrisée de la population canine (Strakova et Murchison, 2014).

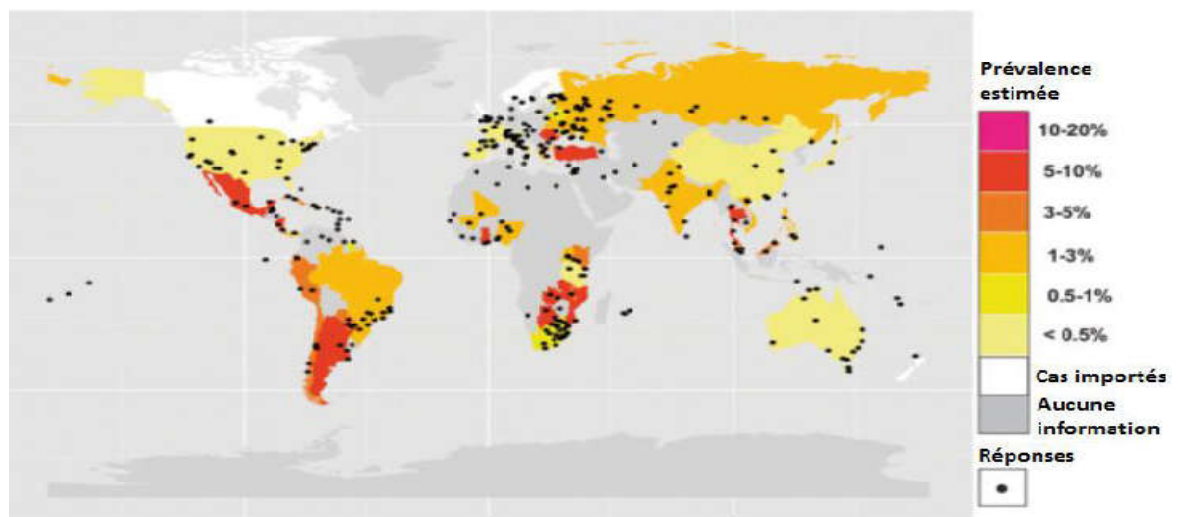


Figure 1 : Prévalences estimées de la tumeur vénérienne transmissible canine dans le monde.

Les résultats présentés se basent sur une enquête auprès de vétérinaires praticiens. La maladie est présente dans plus de 90 pays, notamment en zones tropicale et subtropicale (d'après Strakova et Murchison, 2014).

B. Épidémiologie :

La TVTC est une maladie naturelle strictement canine. Les femelles semblent plus fréquemment affectées que les mâles (64,5 % contre 35,5 % sur une série de plus de 500 cas) et 80 % des individus ont entre deux et huit ans (Boscos et Ververidis, 2004 ; Scarpelliet *al.*, 2010). Cette dernière donnée est facilement

expliquée par la transmission essentiellement vénérienne de la maladie qui concerne donc des individus sexuellement matures et en période d'activité reproductrice.

Il a été observé qu'un seul mâle atteint de TVTC pouvait s'accoupler et élevée chez ces dernières (Karlson et Mann, 1952 ; Murchison, 2008). La transmission de cette tumeur est ainsi largement influencée par les comportements reproducteurs de l'espèce canine.

Concernant le profil des chiens atteints, il s'agit majoritairement de populations de chiens errants ou semi-errants. Lorsque des chiens domestiques sont impliqués, 75,5 % des cas interviennent après un épisode de fugue. Il s'agit alors à 41,3 % de chiens de garde et à 41,5 % de chiens de chasse. Les chiens de compagnie, vivant dans la maison et sous surveillance, ne représentent que 4 % des cas (Boscos et Ververidis, 2004).

Aucune race ne semble prédisposée et la seule espèce concernée par cette tumeur est le chien (Ganguly *et al.*, 2016). Aucune transmission interspécifique naturelle n'a pu être mise en évidence bien que des transmissions expérimentales à des coyotes, des loups et des renards se soient révélées fructueuses (Strakova et Murchison, 2014).

C. Étiologie et mécanismes de transmission.

Vers la découverte de la première tumeur transmissible, Bien que l'origine de ce cancer soit très ancienne, c'est l'inoculation fructueuse à trois chiots de fragments de TVTC issue du vagin d'une chienne, réalisée par Novinsky en 1876, qui orienta les scientifiques vers la nature transmissible de cette maladie (Ganguly *et al.*, 2016).

De nombreuses transmissions expérimentales ont ainsi réussi par la suite en utilisant des cellules cancéreuses vivantes. Des transferts par voie sous-cutanée, intrapéritonéale ou intraveineuse ont pu être réalisés.

Le nombre de cellules injectées était un élément important pour le succès de la transmission, le développement de tumeurs étant favorisé par l'injection d'une quantité importante de matériel tumoral (DeMonbreun et Goodpasture, 1934).

Lorsque des cellules tuées (par un traitement à la chaleur, une congélation, un traitement à la glycérine, une dessiccation) ont été utilisées, aucun développement de tumeur n'a été observé.

De plus, l'inoculation d'un fluide acellulaire obtenu à partir de TVTC ne permettait pas non plus d'obtenir le développement de tumeurs. Ces observations tendaient donc à montrer que les cellules tumorales elles-mêmes étaient à l'origine du développement de nouvelles tumeurs et qu'aucun autre agent associé aux cellules (notamment un virus) ne semblait contribuer au développement tumoral (DeMonbreun et Goodpasture, 1934).

Dans un contexte expérimental, il a été possible de transférer par voie sous-cutanée une même tumeur à de nombreux chiens sur une période de plus de sept ans tout en conservant ses caractéristiques (Karlson et Mann, 1952).

Cohen, en 1973, poussa davantage l'investigation en montrant que le comportement de la tumeur était influencé par l'immunocompétence de l'individu.

En effet, les tumeurs développées sur des chiens irradiés présentaient un taux de croissance plus élevé ainsi qu'une incidence plus élevée de métastases par rapport à des chiens non irradiés. Ces éléments montraient déjà, comme nous le reverrons plus loin, que le comportement de la TVTC et son développement étaient en lien étroit avec le système immunitaire de l'hôte, ce dernier ayant un rôle inhibiteur (Cohen, 1973).

En parallèle de ces travaux, une origine virale a un temps été suspectée puisque des éléments ressemblant à des particules virales ont été identifiés en microscopie électronique au sein des cellules tumorales (Adams *et al.*, 1968 ; Amber *et al.*, 1985 ; Sapp et Adams, 1970). Ces rapports restent néanmoins isolés et ces observations n'ont pas été confirmées par d'autres études (Cockrill et Beasley, 1975 ; Hill *et al.*, 1984).

Dans les conditions naturelles, la TVTC se transmet majoritairement via des muqueuses génitales. La famille des *Canidés*, à laquelle appartient le chien, est caractérisée par un accouplement très long avec, pendant l'érection, un blocage du pénis dans le vagin dont la durée peut atteindre 30 minutes. Cette particularité

favorise les lésions de la muqueuse génitale qui semblent nécessaires à la transmission de la TVTC.

À l'inverse, une barrière épithéliale intègre limite l'infection (Ganguly *et al.*, 2016 ; Strakova et Murchison, 2015). À cela s'ajoute le fait que la transmission vénérienne ne semble pas exclusive car des cas de TVTC affectant primitivement la conjonctive, les muqueuses orale, nasale ou anale, les amygdales ou la peau ont été rapportés et ce, sans atteinte génitale (Mozos *et al.*, 1996).

De plus, un cas exceptionnel de TVTC à manifestation cutanée (principalement en région cervicale) chez une chienne impubère de 11 mois a été rapporté. Sa mère étant atteinte de TVTC, il est probable que des cellules tumorales aient été inoculées lors de comportements sociaux et maternels (léchage, prise du chiot par le cou entre les mâchoires de sa mère avec possibles microlésions produites par les dents, *etc.*).

La présence de lésions cutanées aurait ainsi permis une inoculation de cellules tumorales dans le derme (Marcos *et al.*, 2006). La TVTC peut donc se développer de façon primaire sur de nombreuses muqueuses, autres que génitales, voire sur la peau, et cette implantation est favorisée par des lésions de la barrière épithéliale.

Bien qu'il ait été suspecté très tôt que les cellules tumorales elles-mêmes étaient responsables du développement de la TVTC sur un nouvel individu, il aura fallu attendre la cytogénétique et la génétique pour confirmer cette hypothèse et démontrer une origine clonale.

Le chien est une espèce diploïde possédant $2n = 78$ chromosomes qui sont tous, sauf deux (les chromosomes sexuels), acrocentriques. L'analyse caryotypique a montré que les cellules tumorales (provenant de TVTC primitives ou de métastases) présentent quant à elles 59 chromosomes² parmi lesquels 15 à 17 sont métacentriques et 42 ou 40 sont acrocentriques.

Le caryotype des tumeurs est ainsi caractérisé par une aneuploïdie³ avec par ailleurs un seul chromosome sexuel, le X (XO). Ce caryotype est retrouvé quelle que soit l'origine géographique de la tumeur (Mukaratirwa et Gruys, 2003).

Il est d'ailleurs préservé lors de transmission expérimentale à d'autres chiens, après mise en culture cellulaire ou lors de xénogreffes sur des souris

immunodéprimées (Adams *et al.*, 1981 ; Harmelinet *al.*, 2002). Une analyse de *bandinga* a révélé un réarrangement majeur du matériel génétique mais une grande similarité était présente entre les tumeurs (Oshimura *et al.*, 1973).

L'utilisation plus récente de technique de FISH (hybridation *in situ* en fluorescence) a montré effectivement un réarrangement du génome similaire entre deux tumeurs analysées d'origines différentes (Australie et Brésil). Bien que l'analyse cytogénétique a confirmé l'aneuploïdie, l'analyse du nombre de copies a néanmoins révélé que le génome des amygdales ou la peau ont été rapportés et ce, sans atteinte génitale (Mozoset *al.*, 1996).

De plus, un cas exceptionnel de TVTC à manifestation cutanée (principalement en région cervicale) chez une chienne impubère de 11 mois a été rapporté. Sa mère étant atteinte de TVTC, il est probable que des cellules tumorales aient été inoculées lors de comportements sociaux et maternels (léchage, prise du chiot par le cou entre les mâchoires de sa mère avec possibles microlésions produites par les dents, *etc.*).

La présence de lésions cutanées aurait ainsi permis une inoculation de cellules tumorales dans le derme (Marcos *et al.*, 2006). La TVTC peut donc se développer de façon primaire sur de nombreuses muqueuses, autres que génitales, voire sur la peau, et cette implantation est favorisée par des lésions de la barrière épithéliale.

Bien qu'il ait été suspecté très tôt que les cellules tumorales elles-mêmes étaient responsables du développement de la TVTC sur un nouvel individu, il aura fallu attendre la cytogénétique et la génétique pour confirmer cette hypothèse et démontrer une origine clonale.

Le chien est une espèce diploïde possédant $2n = 78$ chromosomes qui sont tous, sauf deux (les chromosomes sexuels), acrocentriques. L'analyse caryotypique a montré que les cellules tumorales (provenant de TVTC primitives ou de métastases) présentent quant à elles 59 chromosomes² parmi lesquels 15 à 17 sont métacentriques et 42 ou 40 sont acrocentriques. Le caryotype des tumeurs est ainsi caractérisé par une aneuploïdie³ avec par ailleurs un seul chromosome sexuel, le X (XO).

Ce caryotype est retrouvé quelle que soit l'origine géographique de la tumeur (Mukaratirwa et Gruys, 2003). Il est d'ailleurs préservé lors de transmission expérimentale à d'autres chiens, après mise en culture cellulaire ou lors de xénogreffes sur des souris immunodéprimées (Adams *et al.*, 1981 ; Harmelin *et al.*, 2002).

Une analyse de *banding* a révélé un réarrangement majeur du matériel génétique mais une grande similarité était présente entre les tumeurs (Oshimura *et al.*, 1973). L'utilisation plus récente de technique de FISH (hybridation *in situ* en fluorescence) a montré effectivement un réarrangement du génome similaire entre deux tumeurs analysées d'origines différentes (Australie et Brésil).

Bien que l'analyse cytogénétique a confirmé l'aneuploïdie, l'analyse du nombre de copies a néanmoins révélé que le génome reste largement diploïde malgré ces réarrangements majeurs, avec une perte d'hétérozygotie fréquente sur le génome diploïde (Murchison *et al.*, 2014). L'origine cellulaire unique et commune (clonale) des TVTC est donc illustrée par le fait que le matériel génétique des cellules tumorales issues d'individus distincts est remarquablement constant.

En 1985, l'insertion d'un rétro-transposon au sein de l'oncogène cellulaire *MYC* a été mise en évidence par southern blot. Il s'agit d'une séquence de 1,8 kpb (kilo paires de bases) insérée en région 5' du premier exon. Sa structure suggère qu'il est probablement issu d'un ARNm (Acide Ribonucléique messager).

Une homologie de 62 % a été montrée avec l'élément répétitif *KPN 1* des primates, qui est un élément LINE (*long interspersed nucleic element*), c'est-à-dire une séquence répétée et dispersée dans l'ADN (acide désoxyribonucléique). Son insertion affecterait ainsi l'activité de l'oncogène et pourrait notamment avoir un rôle d'activation de ce dernier (Katziret *et al.*, 1985).

À ce jour, cette hypothèse d'activation par insertion d'un élément LINE n'est pas clairement vérifiée mais reste suspectée, en association avec d'autres systèmes activateurs (Choi et Kim, 2002). Quelques années plus tard, en 1987, une autre étude montrait que cette séquence était identique dans quatre TVTC provenant de localisations différentes indiquant ainsi une probable origine commune (Katziret *et al.*, 1987) qui fut ensuite confirmée par d'autres études similaires (Amariglio *et al.*, 1991).

Cette séquence peut désormais faire l'objet d'une recherche par PCR (*polymerasechainreaction*), ce qui présente un intérêt diagnostique comme nous le verrons (Liao *et al.*, 2003b ; Setthawongsinet *al.*, 2016).

Par la suite, l'analyse du génome, et en particulier de marqueurs génétiques tels que les séquences du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité), des séquences microsatellites et de l'ADNmt (acide désoxyribonucléique mitochondrial), a montré que la tumeur était génétiquement différente de l'hôte.

Peu importe la provenance (40 chiens des cinq continents ont été utilisés), les cellules tumorales semblent dériver d'un seul clone cellulaire ayant divergé en deux sous-classes. D'après l'analyse phylogénétique, l'organisme source de la TVTC serait un loup ou un chien d'une race d'Asie de l'est. Les auteurs ont également avancé l'hypothèse qu'il aurait vécu il y a 200 à 2 500 ans. Il convient cependant d'interpréter ces résultats avec précaution car le taux de mutation de la TVTC, sur lequel se base cette analyse, reste incertain (Murgia *et al.*, 2006).

Une étude génétique, réalisée en 2009 et basée sur le séquençage du gène *RPPH1*, des analyses microsatellites et de l'hybridation génomique comparative puce à ADN, a examiné 37 échantillons provenant de quatre continents. Elle va également dans le sens d'une origine clonale. Le gène *RPPH1* avait été précédemment étudié dans 12 espèces de *Canidés* pour établir des relations phylogénétiques (Bardleben *et al.*, 2005).

Dans le cadre de la TVTC, le séquençage de *RPPH1* a indiqué que l'organisme source serait un loup ou un chien qui, d'après l'analyse de microsatellites, aurait vécu il y a au moins 6 000 ans. L'analyse des microsatellites montre par ailleurs très peu de variations entre les divers échantillons.

Bien que l'origine de la TVTC soit très ancienne, il semble que le dernier ancêtre commun des TVTC actuelles ne remonte qu'à seulement quelques siècles, soit longtemps après la première tumeur (Rebbeck *et al.*, 2009). Dans une autre étude, l'analyse du génome, en se basant cette fois sur une étude de SNP (*single nucleotide polymorphism*), a montré que l'organisme source était probablement un chien de type Alaskan Malamute ou Husky, de taille moyenne ou grande, avec un

pelage agouti ou noir. Il portait un mélange d'allèles de loup et de chien identifiés comme étant en lien avec la domestication.

La présence d'un chromosome X unique sans trace d'un autre chromosome sexuel (X ou Y) n'a pas permis pas de déterminer le sexe de l'animal à l'origine de la TVTC. L'analyse de l'hétérozygotie sur la part de génome diploïde a montré une perte d'hétérozygotie fréquente, indiquant que le chien en question était issu d'une sélection assez poussée.

En se basant sur les signatures mutationnelles des tumeurs analysées (notamment les transitions C>T aux sites CpG), et par comparaison avec les médulloblastomes de l'homme, les auteurs ont donc estimé que ce chien aurait vécu il y a environ 11 000 ans (Murchison *et al.*, 2014).

Plus récemment, une analyse du génome de deux TVTC en comparaison avec une banque de données de variations du génome canin a montré que le génome des tumeurs portait un nombre réduit de mutations somatiques par rapport à ce qui était supposé auparavant.

Ceci a été possible en faisant la part des choses entre les mutations qui ont été héritées de l'individu à l'origine de la tumeur et celles qui ont été acquises depuis que la tumeur circule d'hôtes en hôtes. De multiples mutations semblent concerner les systèmes de réparation de l'ADN, notamment le gène *MLH1*, augmentant ainsi le taux de mutations. Une exposition de la tumeur aux ultra-violets, avec pour conséquence une augmentation du taux de mutations, est également fortement suspectée du fait de la présence de signatures mutationnelles caractéristiques (motifs de substitution de dinucléotides et trinucleotides particuliers).

Cette exposition aux ultra-violets est tout à fait probable compte-tenu de la localisation préférentielle de la TVTC sur les organes génitaux externes. Selon cette étude, ces éléments suggèrent que l'âge de cette tumeur proposé par Murchison (11 000 ans) a probablement largement été surestimé sans qu'aucune date plus précise ne soit proposée (Deckeret *al.*, 2015). Ainsi, cet âge approximatif de 11 000 ans reste celui le plus communément retrouvé dans la littérature actuelle.

1. Particularités du génome de la tumeur vénéérienne transmissible canine

Caractériser le génome d'une tumeur, en identifiant notamment des mutations dans des gènes clés du développement tumoral, peut aider à une meilleure compréhension de son comportement en pointant les voies cellulaires affectées.

Comme nous avons pu le voir, dès 1985, l'insertion d'un élément LINE en amont du premier exon de l'oncogène cellulaire *MYC*, fut la première découverte en lien avec le génome de la TVTC. Or, *MYC* est connu pour être un facteur de transcription stimulant la prolifération cellulaire et muté dans de nombreux cancers, constituant alors un oncogène (Katziret *al.*, 1985).

La protéine p53, codée par le gène *TP53* (gène suppresseur de tumeur) et surnommée la « gardienne du génome », intervient dans la régulation du cycle cellulaire, de l'apoptose et de la sénescence. Le gène *TP53* est fréquemment muté dans les cancers humains et les chercheurs se sont donc intéressés à ce gène dans le cadre de la TVTC. C'est ainsi qu'une mutation affectant *TP53* (T964C) a été mise en évidence en 2002 dans le génome de TVTC en Asie (Choi et Kim, 2002).

Dans une autre étude (Mexique), cette mutation n'a pas été retrouvée alors que quatre nouvelles mutations ont été identifiées : C147G, A625G, A83G, A680G (Sánchez-Servín *al.*, 2009). Les mutations de *TP53*, si elles permettent d'identifier aux moins 5 groupes de tumeurs, ne sont donc pas clonales et constitueraient des événements récents dans l'histoire de la TVTC (Vázquez-Mota *et al.*, 2008).

La protéine p63, un membre de la famille de p53 qui joue un rôle dans l'induction de l'apoptose et dans l'arrêt du cycle cellulaire, est exprimée de façon plus importante dans la phase de régression de la tumeur. Cette découverte va ainsi dans le sens d'un pronostic favorable puisque la perte d'expression de cette protéine est en général en lien avec la progression d'une tumeur invasive avec présence de métastases (Stockmann *et al.*, 2011).

À plus grande échelle, les études permettant une approche du génome dans sa globalité allaient dans le sens de modifications majeures du matériel génétique des cellules tumorales. La technique d'hybridation génomique comparative a permis de mettre en évidence des gains et des délétions de matériel génétique répartis sur l'ensemble du génome. Des délétions intéressent des gènes clés dans la progression

du cancer (gènes suppresseurs de tumeur) tel que : *RB1*, *PAX3* et *PTEN*. En parallèles, des gains concernent des oncogènes tels que *YES1*, *MYC*, *CD4* et *KIT*.

On note par ailleurs un gain du nombre de copies de gènes suppresseurs de tumeur tels que *BRCA1* et la délétion d'oncogènes comme *BCL2*, ce qui pourrait, *a priori*, paraître paradoxal. Il convient cependant de considérer tous ces déséquilibres génomiques, globalement très conservés d'une tumeur à l'autre, comme le reflet de remaniements importants intervenus très tôt dans l'histoire de la TVTC, indépendamment des gènes portés par les régions concernées (Thomas *et al.*, 2009).

On notera toutefois que la délétion concernant *BCL2* est contre-intuitive par rapport à la surexpression de la protéine BCL2 montrée en 2011 et nécessite donc davantage d'investigations (Stockmann *et al.*, 2011). De façon intéressante, une amplification importante de la région moyenne du chromosome 13 incluant le site de l'oncogène *MYC* a été observée. Par ailleurs, l'insertion d'un élément LINE à proximité de cette séquence est une caractéristique connue de la TVTC. Il pourrait donc y avoir un lien de causalité entre ces deux observations. En revanche, le nombre de copies du gène *TP53*, précédemment évoqué, apparaît normal (Thomas *et al.*, 2009).

Des travaux de séquençage du génome des tumeurs ont permis d'avoir une vision plus précise des choses. Il a ainsi été montré que la TVTC présentait environ 3 millions de SNV (*single nucleotide variant*) soit environ 1,9 millions de mutations somatiques, indiquant que cette tumeur aurait acquis plusieurs centaines de fois plus de mutations que la majorité des cancers étudiés chez l'homme (Murchison *et al.*, 2014).

Cependant, comme nous l'avons vu, ce résultat aurait été surestimé par Murchison. Des banques de données de génomes de chiens ont alors été utilisées pour prendre en compte la variabilité génétique entre individus. Il en ressort que le nombre de substitutions somatiques serait en réalité de 910 376 soit 66 % moins que la précédente étude mais toujours beaucoup plus que n'importe quel cancer humain (Decker *et al.*, 2015).

Environ 10 000 gènes portent au moins une mutation, 646 gènes ont été perdus et l'on retrouve des signatures mutationnelles d'exposition aux ultra-violets (Decker *et al.*, 2015 ; Strakova et Murchison, 2014).

Certains gènes mutés sont particulièrement intéressants et nous renseignent davantage sur les caractéristiques de cette tumeur.

Le gène *MYC* est concerné comme mentionné précédemment. Une délétion de *CDKN2A* (gène suppresseur de tumeur intervenant dans le cycle cellulaire) serait présente ainsi qu'un réarrangement impliquant *ERG* (régulateur de la transcription) (Murchison *et al.*, 2014).

Des gènes impliqués dans l'adhésion cellulaire (*CHL1*), la cohésion extracellulaire (*COL11A1*), la structure et la fonction du cytosquelette (*CDC42BPA*, *MACF1*), la structure de la membrane cellulaire (*HSPG2*) seraient mutés. Des gènes de caspases et intervenant dans le signal de l'apoptose (*CARD6*, *MADD*), dans l'organisation de la chromatine et la modification des histones (*NIPBL*, *ASHIL*, *KMT2A*) portent également des modifications.

Des gènes spécifiques de certains tissus sont également mutés comme *RNF17* pour le testicule et *UCP3* pour le muscle. De nombreuses mutations concerneraient des gènes participant à l'immunosurveillance, au rejet d'allogreffes, et pourraient donc être en lien avec le comportement de cette tumeur. Des gènes intervenant dans la présentation d'antigènes du soi sont également mutés, tel que *ERAP1*, qui code une protéine responsable du clivage des peptides en molécules de présentation de l'antigène, mais aussi chacun des composants du transporteur associé avec la préparation de l'antigène (*TAP1*, *TAP2*, *TAPBP*) qui importe les fragments protéiques cytosoliques dans le réticulum endoplasmique et facilite la préparation des molécules présentatrices d'antigènes.

En temps normal, les lymphocytes T sont à l'origine d'une surveillance des fragments de peptides cytosoliques dans un contexte de présentation d'antigènes du soi. Dans le cas de la TVTC, les mutations mises en évidence bloquent ou limitent cette présentation, ce qui est à mettre en lien avec la faible expression de CMH I à la surface des cellules tumorales.

Le rejet par la réponse immunitaire semble également compromis par de nombreuses mutations concernant l'initiation et l'exécution de l'apoptose. Ainsi, les gènes *CFLAR*, *IGF2R*, *DAPK1*, *DAPK2*, *FADD*, *TNFRSF1A*, *TRADD* et *TRAF* présentent des mutations à l'origine d'une inhibition de la capacité des lymphocytes et

des NK (*natural killers*) à induire l'apoptose (par des granules cytolytiques ou des récepteurs de mort). Dans la TVTC, de nombreux gènes modulant l'apoptose sont mutés.

Une translocation homozygote du chromosome 16 au chromosome 9 dans le deuxième intron de *CASP3* empêchant ainsi la transcription de cet effecteur clé de l'apoptose a été mise en évidence. Des mutations impliquant les systèmes de réparation de l'ADN et la stabilité du génome ont été identifiées. Elles concernent notamment *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *MRE11A*, *MLH1*, *PMS1*, *RAD21* et *TP53*.

Cette instabilité du génome mène vraisemblablement à la perte d'hétérozygotie qui a été mise en lumière. Elle est liée à la perte de la copie d'un fragment de chromosome et au remplacement concomitant de cette copie par la duplication de l'autre copie. Ainsi toutes ces mutations somatiques semblent contribuer à la prolifération rapide des cellules et à leur échappement face à la réponse immunitaire, permettant une transmission entre individus.

Certaines mutations de gènes tels que *TP53*, *CASP3*, *TAP2* et *CDKN2A/B* qui ont des rôles connus et bien décrits dans l'oncogenèse et l'évasion immunitaire ont dû avoir un rôle majeur et relativement précoce dans la TVTC, notamment du fait de la nature des réarrangements observés (Deckeret *al.*, 2015).

Un autre fait important concerne l'ADNmt. En 2006, Murgia observait une variabilité accrue de l'ADNmt des tumeurs qui ne concordait pas avec le reste des analyses. Il suspectait une intégration d'ADNmt de l'hôte pour expliquer ces observations. Cette hypothèse a été confirmée par l'utilisation d'analyses phylogénétiques. Un phénomène de capture mitochondriale (transfert horizontal) de l'hôte par les cellules tumorales se serait mis en place. Il pourrait s'agir d'un mécanisme d'optimisation ou, au moins, de réparation des éléments nécessaires au métabolisme cellulaire (Rebbecket *al.*, 2011).

Ces transferts horizontaux se sont produits au moins cinq fois, déterminant ainsi cinq clades de tumeurs dont la répartition géographique permet de suivre deux millénaires de migration des populations canines.

Il semble que des phénomènes de sélection négative ainsi que des événements occasionnels de recombinaisons soient intervenus pour éviter l'accumulation de mutations délétères. Ces découvertes sont en faveur d'un rôle majeur de l'ADNmt dans la transmission de la TVTC (Strakovaet *al.*, 2016).

D. Présentation clinique.

Le signe clinique le plus fréquent (94,6 %) correspond à un écoulement préputial ou vaginal séro-hémorragique à hémorragique. Une masse visible par protrusion est retrouvée dans 31,3 % des cas et peut être associée à une déformation des organes génitaux (30,4 %). Une odeur nauséabonde peut être présente (27,2 %), traduisant généralement une surinfection bactérienne. Cette surinfection peut être à l'origine d'un léchage des organes génitaux (5,8 %).

Les autres signes cliniques, moins fréquents, incluent : une dysurie (5,4 %), un abattement (4,6 %), des ulcérations de la région périnéale (2,1 %), une anorexie (1,7 %), une constipation (0,8 %), un paraphimosis (0,8 %), un refus de l'accouplement (0,4 %) et une perte de poids (0,4 %).

Les signes cliniques sont moins frappants chez le mâle chez qui la tumeur peut faire l'objet d'une découverte fortuite.

La numération-formule sanguine montre une très légère anémie dans 10 % des cas et une leucocytose dans 30 % des cas, probablement en lien avec la surinfection de la tumeur (Boscos et Ververidis, 2004). Globalement, la tumeur semble avoir peu de conséquences sur l'état général de l'animal (peu de répercussions systémiques et peu d'anomalies biochimiques).

Dans les rares cas où les masses deviennent nécrotiques, lorsqu'elles sont à l'origine d'une obstruction urétrale ou lorsque que des métastases sont présentes, une baisse d'état général peut alors être remarquée (Boscos et Ververidis, 2004).

Boscos et Ververidis ont caractérisé l'évolution de cette tumeur par deux phases distinctes bien que d'importantes variations entre individus soient présentes :

- Une phase de progression (phase P) durant laquelle la lésion tumorale s'étend jusqu'à recouvrir tous les organes génitaux externes ;

- Une phase de développement plus lente au cours de laquelle alternent des phases de croissance progressive et des phases de régression. Les rémissions complètes n'interviennent pas et les tumeurs persistent durant au moins 3-4 ans sans conséquence majeure sur l'état général de l'animal (Boscos et Ververidis, 2004).

Lors d'inoculations expérimentales de cellules tumorales, ce sont trois phases distinctes qui sont décrites : une phase de progression, une phase de stabilité et une phase de régression.

Les tumeurs sont en général palpables 10 à 20 jours après l'inoculation expérimentale de cellules tumorales (Chu *et al.*, 2001a ; Cohen et Steel, 1972 ; Epstein et Bennett, 1974 ; Hill *et al.*, 1984). Lors de la phase de progression rapide, le volume tumoral augmente rapidement avec un temps de doublement compris entre quatre et sept jours et une perte estimée de 50 % des cellules. Ensuite, la tumeur entre dans une phase de stabilité avec un temps de doublement d'environ 20 jours et une perte cellulaire de 80 à 90 %.

Cette phase a une durée très variable après une inoculation expérimentale. Elle dure entre quelques semaines et quelques mois et peut éventuellement mener à une phase de régression de deux à 12 semaines qui implique environ 80 % des cellules de la TVTC.

Durant cette phase, des tumeurs mesurant jusqu'à 100 cm³ peuvent complètement disparaître, contrairement à ce qui est observé lors de transmissions naturelles de TVTC (Epstein et Bennett 1974 ; Cohen et Steel 1972 ; Hill, Yang, et Wachtel 1984 ; Chu *et al.*, 2001, Murchison 2008).

Il semble ne pas y avoir d'influence de la race, de l'âge, du sexe ou de l'usage du chien sur la localisation et l'extension des lésions génitales (Boscos et Ververidis, 2004).

Les métastases, peu fréquentes (0 à 5 % des cas), semblent préférentiellement intéresser les mâles (15,6 % *versus* 1,8 % pour les femelles). Dans la majorité des cas, les noeuds lymphatiques loco-régionaux sont concernés.

De rares cas de métastases à distance (glandes mammaires, système nerveux central, poumons, foie, rate, reins), de la peau, des cavités nasales et des yeux (et

leurs annexes) sont rapportés. L'apparition des métastases est indépendante de l'âge de l'animal et semble paradoxalement intervenir dans les premiers stades de la maladie.

Les métastases sont souvent associées à des lésions génitales plus étendues (Boscos et Ververidis, 2004 ; Ostrander *et al.*, 2016 ; Strakova et Murchison, 2014).

Il convient de noter qu'outre cette localisation primaire représentée par les organes génitaux externes, des cas de TVTC primaires intéressant les cavités nasales, la cavité buccale, la peau et d'autres muqueuses ont été rapportés.

Les cas de TVTC à l'origine de masses oculaires et des cavités nasales sont probablement liés aux comportements sociaux entre chiens (léchage, reniflage) ou à une auto-inoculation à partir de lésions génitales.

Dans le cas de tumeurs primaires extra-génitales, le diagnostic clinique devient plus difficile du fait de la variété importante des signes cliniques potentiellement observables et du diagnostic différentiel plus large (Albanese *et al.*, 2002 ; Das et Das, 2000 ; Ganguly *et al.*, 2016)

E. Caractéristiques anatomo-pathologiques :

1. Caractéristiques macroscopiques.

Les tumeurs sur les organes génitaux externes apparaissent initialement comme de petites papules hyperhémiques évoluant ensuite vers un nodule jusqu'à des stades où les tumeurs peuvent se présenter sous forme de : masse lobulées, « en chou-fleur » ou pédiculées mesurant jusqu'à 15 cm de diamètre (figure 2).

Les masses sont de consistance ferme mais friables avec de très fréquentes zones d'inflammation et d'ulcération superficielle associées à des saignements. La triade « chou-fleur/friable/saignement facile » peut ainsi être retenue comme un élément important du diagnostic clinique (Das et Das, 2000 ; Ganguly *et al.*, 2016).

Concernant leur localisation, chez le mâle, les masses sont majoritairement situées en région proximale du pénis mais des lésions peuvent également être retrouvées sur le gland ou en région préputiale. Chez la femelle, les masses sont le plus fréquemment situées dans la partie postérieure du vagin, souvent à la jonction entre le vestibule et le vagin. On les retrouve parfois sur le pourtour de l'orifice urétral

ou faisant saillie par la vulve. Lorsqu'une forme cutanée est présente, il semble que les masses soient préférentiellement localisées sur le dos, les flancs, en région cervicale et sur les membres (Das et Das, 2000 ; Ganguly *et al.*, 2016).



Figure 2 : Aspects macroscopiques de tumeurs vénériennes transmissibles canines génitales et extra-génitales.

(A) Volumineuse masse tumorale « en chou-fleur » à la base du pénis d'un chien. (B) Masse d'aspect similaire dans le vestibule du vagin d'une chienne. (C) Masse lobulée cutanée localisée à la tête. A une localisation extra-génitale, le diagnostic clinique est plus difficile car d'autres tumeurs sont à envisager. Sources : (A et B) Docteur Mohamed Yacine BENOUDJIT - Cabinet Vétérinaire de l'Espoir (Batna – Algérie). (C) Site internet K9Aid (« K9Aid | CTVT Tumors », s. d.).

2. Caractéristiques cytologiques :

La cytologie se révèle être une technique parfaitement indiquée et contributive pour le diagnostic de TVTC. Elle est de plus peu onéreuse, facile à mettre en oeuvre et peu invasive. Les prélèvements sont généralement riches en matériel et comprennent des cellules rondes à ovales mesurant entre 14 et 30 μm avec des cytoplasmes bien délimités. Les noyaux sont ronds ou ovoïdes, souvent excentrés et de taille variable. La chromatine apparaît granuleuse et un à deux nucléoles basophiles de grande taille sont présents.

Le rapport nucléocytoplasmique est légèrement inférieur à 1 et les figures de mitoses sont fréquentes. Le cytoplasme apparaît basophile pâle, sans granulations, et contient souvent de petites vacuoles claires à contours nets, « à l'emporte-pièce » (**figure 3**). Dans les descriptions initiales, les cellules apparaissaient toutes identiques, peu importaient la localisation et le statut métastatique (Do Amaral *et al.*, 2007 ; Duncan et Prasse, 1979).

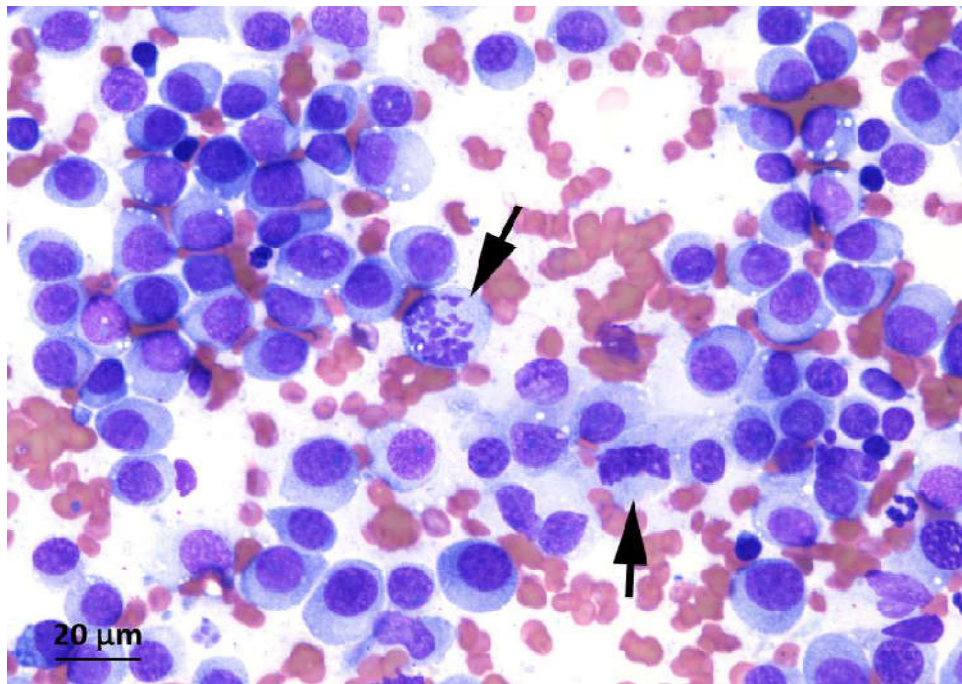


Figure 3 : Aspect cytologique de la tumeur vénérienne transmissible canine.

Observation en microscopie optique au grossissement 400 après coloration au May-Grünwald et Giemsa d'empreintes d'une tumeur vénérienne transmissible canine. Les prélèvements sont généralement riches en matériel. On observe typiquement des cellules rondes modérément pléomorphes, à noyau ovoïde souvent excentré. Le noyau comporte un volumineux nucléole. Le cytoplasme est basophile clair et contient parfois de petites vacuoles « à l'emporte-pièce ». Deux figures de mitose sont visibles (flèches). Source : Laboratoire d'anatomo-cytopathologie, BioPôle Alfort, EnvA.

Morphologiquement, la TVTC rentre dans la catégorie des tumeurs à cellules rondes qui inclut notamment les lymphomes, les mastocytomes, les histiocytomes ou les sarcomes histiocytaires. L'arbre décisionnel présenté dans la figure 4 détaille de

façon très simplifiée les principaux éléments morphologiques utiles au diagnostic cytologique de la TVTC.

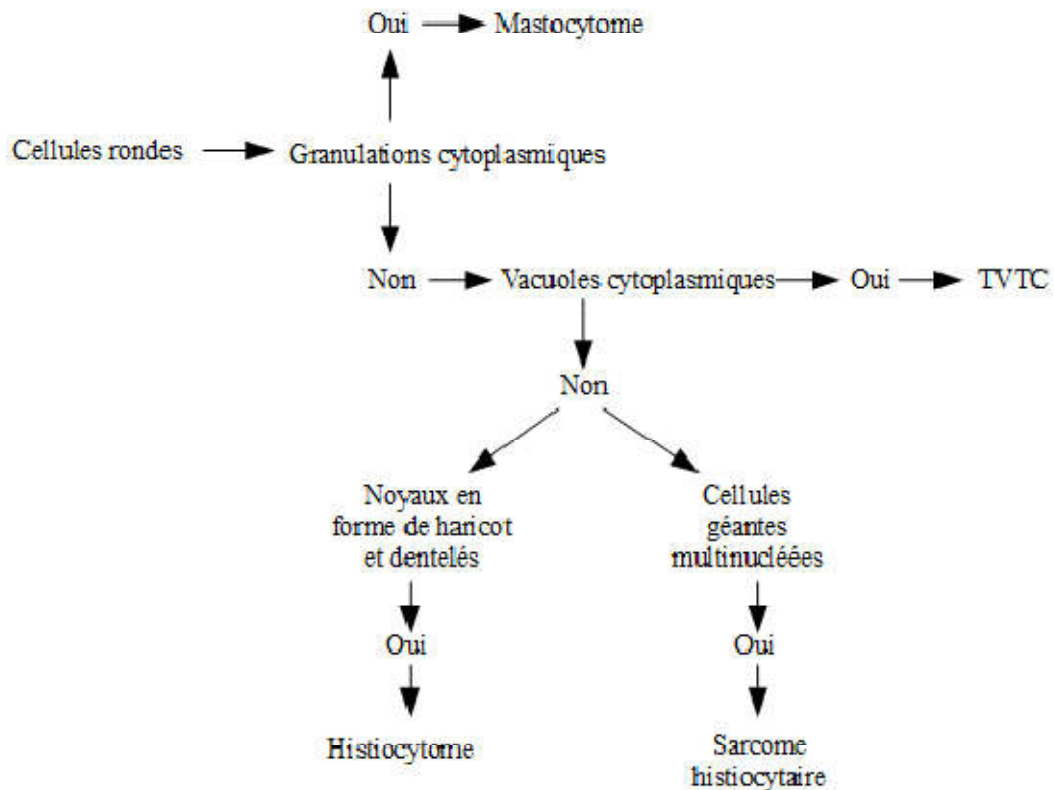


Figure 4 : Arbre décisionnel pour le diagnostic des principales tumeurs à cellules rondes chez le chien. D'après Duncan et Prasse, 1979

Certains auteurs ont proposé une classification cytologique des TVTC basée sur la ressemblance morphologique des cellules avec des populations de cellules lymphoïdes, indépendamment de l'origine cellulaire supposée de cette tumeur (**figure 5**). Ils distinguent ainsi :

- les formes dites « lymphocytaires » caractérisées par la prédominance (plus de 60 %) de cellules avec une forme ronde, un cytoplasme peu abondant et finement granuleux avec des vacuoles en périphérie de la cellule. Le noyau est rond avec une chromatine présentant un ou deux nucléoles ;

- les formes dites « plasmocytaires » dans lesquelles les cellules tumorales présentent une morphologie ovoïde, un cytoplasme abondant (donc un rapport nucléocytoplasmique plus faible) avec un noyau excentré.

Cette forme présente par ailleurs une fréquence plus élevée d'anomalies nucléaires associée une surexpression de la glycoprotéine-P et une résistance à l'action anti-tumorale de la propolis. Selon ces auteurs, toutes les TVTC métastatiques semblent être de ce type. La forme plasmocytaire serait donc la plus agressive (Do Amaral *et al.*, 2007).

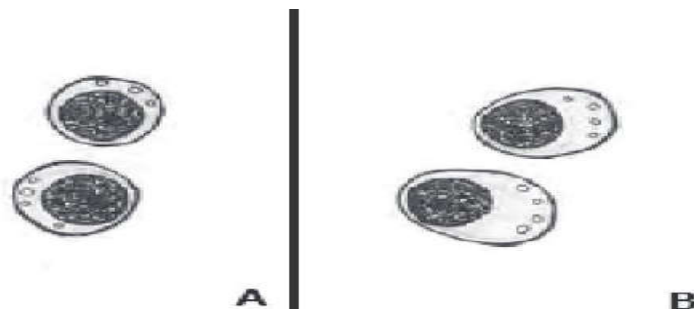


Figure 5 : Caractéristiques cytomorphologiques des formes « lymphocytaire » et « plasmocytaire » de la tumeur vénérienne transmissible canine.

La forme lymphocytaire (A) est caractérisée par une majorité de cellules rondes avec un cytoplasme peu abondant et des vacuoles en périphérie de la cellule. La forme plasmocytaire (B) présente une morphologie ovoïde avec un cytoplasme plus abondant (d'après Do Amaral et al., 2007).

Les auteurs définissent également une forme mixte au sein de laquelle aucune des deux populations ne dépasse une proportion de 59 % (Do Amaral *et al.*, 2007). Dans cette étude, réalisée au Brésil et incluant 132 chiens, il a été montré que la forme plasmocytaire représentait 52,53 % des cas, suivie par la forme mixte (29,11 %) puis par la forme lymphocytaire (18,36 %) (Do Amaral *et al.*, 2007).

3. Caractéristiques histologiques

Histologiquement, la TVTC se caractérise par une prolifération en nappes de cellules rondes à polyédriques séparées par un stroma conjonctif contenant de fréquents lymphocytes, plasmocytes et macrophages. Les cellules tumorales sont en général disposées de façon radiale par rapport aux vaisseaux sanguins et

lymphatiques. Elles présentent un rapport nucléocytoplasmique assez élevé avec un noyau rond et une chromatine organisée de façon variable : elle peut être poussiéreuse ou bien présenter des nucléoles bien définis.

Le cytoplasme est acidophile avec des limites mal définies et contient des vacuoles (figure 6). Durant la phase de progression qui dure environ quatre à six mois, les cellules tumorales sont arrangées de façon relativement diffuse et de nombreuses figures de mitoses sont présentes. En début de phase de régression, les lymphocytes envahissent toute la tumeur ou peuvent être associés au stroma.

En fin de phase de régression, un effondrement du parenchyme tumoral est observé. Il est associé à la présence de cellules apoptotiques et à un remplacement par un stroma fibreux (Das et Das, 2000 ; Mukaratirwaet *al.*, 2004 ; Stockmannet *al.*, 2011).

En dehors de tout contexte clinique, l'analyse histologique de la TVTC présente un intérêt limité car la distinction avec les autres tumeurs à cellules rondes (mastocytomes, histiocytomes, lymphomes, *etc.*) est plus difficile qu'à l'examen cytologique (Das et Das, 2000).

Contrairement à ce qui est généralement pratiqué en cancérologie, on pourra donc souvent se limiter à un examen cytologique pour le diagnostic définitif de TVTC.

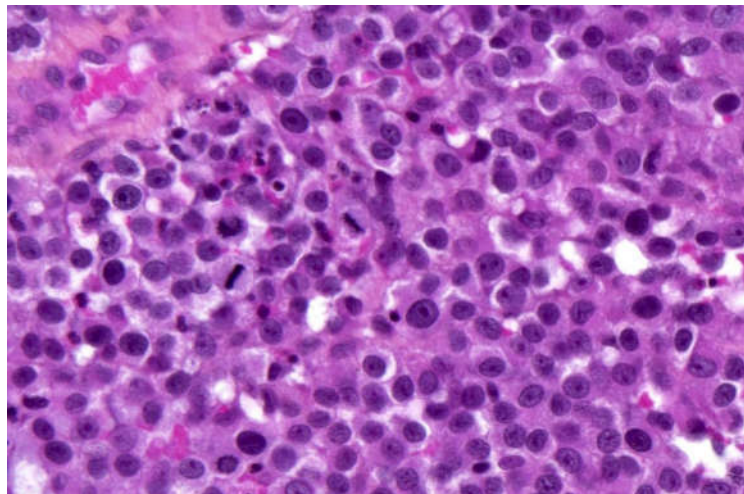


Figure 6 : Coupe histologique de la tumeur vénérienne transmissible canine.

Observation en microscopie optique au grossissement 400 après coloration à l'hémalun-éosine-safran d'une tumeur vénérienne transmissible canine vaginale. Il s'agit d'une prolifération en nappe de cellules rondes, sans stroma propre associé. Les cellules montrent un pléomorphisme modéré à marqué avec de fréquentes figures de mitoses. Source : Laboratoire d'anatomo-cytopathologie, BioPôle Alfort, EnvA.

4. Caractéristiques immunohistochimiques

a. Profil immunohistochimique des cellules tumorales

Les études morphologiques pures ne fournissent que peu d'informations sur la nature cellulaire exacte des cellules de la TVTC du fait de l'absence d'élément caractéristique d'un type cellulaire particulier. L'immunohistochimie, c'est-à-dire le marquage par l'utilisation d'anticorps spécifiques de protéines sur coupes histologiques, s'est en revanche révélée très utile pour déterminer l'origine cellulaire de la TVTC, si l'on adhère au postulat selon lequel le profil immunohistochimique des cellules tumorales devrait refléter celui de la cellule initiale.

Les résultats obtenus par deux études ont été synthétisés dans le Tableau 1. Les cellules tumorales étudiées étaient toutes négatives pour les cytokératines, l'actine α des muscles lisses et le CD3. Par conséquent, une cellule épithéliale, une cellule musculaire lisse ou un lymphocyte T ne constituaient pas une origine plausible (Marchal *et al.*, 1997 ; Mozoset *al.*, 1996).

Une origine lymphocytaire B est par ailleurs peu probable du fait de l'absence de marquage associé à ces cellules (Mzoset *al.*, 1996) ou de la présence d'un marquage avec une localisation atypique (Marchal *et al.*, 1997). En revanche, l'expression d' α -1-antitrypsine, du lysozyme et de la vimentine est fortement en faveur d'une origine histiocytaire⁴.

Les deux premiers marqueurs évoqués sont spécifiques de cette lignée et ne sont pas exprimés par les autres cellules mésenchymateuses (Cangul, 2001 ; Marchal *et al.*, 1997 ; Mozoset *al.*, 1996 ; Mukaratirwa et Gruys, 2003). Ces résultats sont confortés par l'expression d'ACM1, spécifique des cellules mononucléées phagocytaires canines (histiocytes, macrophages, *etc.*) (Marchal *et al.*, 1997).

L'expression de la NSE (*neuron specific enolase*) ne présente pas d'intérêt significatif car elle est retrouvée dans de nombreuses cellules de l'organisme (voir tableau 1) et dans plusieurs types de tumeurs (Marchal *et al.*, 1997).

L'expression de la désamine dans une des tumeurs examinées ne contredit pas l'hypothèse d'une origine histiocytaire car, bien que son expression soit avant tout associée aux tissus musculaires, elle peut également être exprimée par de nombreuses tumeurs dont certaines ayant une origine histiocytaire (Marchal *et al.*, 1997). Enfin, l'expression par quelques tumeurs de la protéine acide fibrillaire gliale, constituant d'éléments cytoplasmiques des cellules gliales, est probablement non significative même si les connaissances sur ce marqueur dans l'espèce canine sont encore limitées (Marchal *et al.*, 1997).

Tableau 1 : Profil immunohistochimique de la tumeur vénérienne transmissible canine

*Pour chaque marquage, il est indiqué le nombre de tumeurs positives par rapport au nombre de tumeurs examinées. *cellules tumorales périvasculaires (d'après Marchal *et al.*, 1997 ; Mozoset *et al.*, 1996).*

Marquage	Spécificité cellulaire	Exprssion
Cytokératines	Cellules épithéliales	0/14 0/25
Vimentine	Cellules conjonctives	10/14 25/25
Desmine	Cellules musculaires	1/14
Actine des muscles lisses α	Cellules musculaires lisses	0/14
CD3	Lymphocytes T	0/14 0/25
IgG	Lymphocytes B	5/14* 0/25
IgM	Lymphocytes B	0/25
Chaînes légères λ	Lymphocyte B	5/14* 0/25

Chaînes légères κ	Lymphocytes B	5/14* 0/25
Lysozyme	Histiocytes	14/14 10/25
ACM1	Cellules mononucléées phagocytaires canines	11/14
α -1-antitrypsine	Histiocytes	14/25
Protéine S100	Cellules de Schwann, mélanocytes	0/25
NSE	Cellules de Schwann, neurones, muscles lisses, mélanocytes, cellules de Merkel, cellules myoépithéliales, plaquettes, cellules neuro- endocrines.	11/14
Protéine acide fibrillaire gliale (GFAP)	Cellules gliales	4/14

L'origine histiocytaire de la TVTC déjà suggérée par son profil immunohistochimique est renforcée par d'autres observations. Il a en effet été montré que lorsque que des chiens présentaient à la fois une TVTC et une leishmaniose, les amastigotes de leishmanies étaient retrouvés non seulement dans les macrophages (hôte cellulaire naturel du parasite) mais aussi dans les cellules tumorales, et ce, aussi bien dans les formes génitales qu'extragénitales.

La transmission de cellules tumorales pourrait même être à l'origine de la transmission de la leishmaniose si le chien donneur est parasité (Albanese *et al.*, 2002 ; Catone *et al.*, 2003 ; Kegler *et al.*, 2013 ; Marino *et al.*, 2012 ; Trevizan *et al.*, 2012)

b. Caractéristiques immun histochimiques du stroma :

Les caractéristiques du stroma de la TVTC ont également été étudiées, Il a été observé une augmentation du nombre de cellules stromales exprimant l'actine α des muscles lisses (myofibroblastes) lors de la phase de régression de la tumeur.

Ce processus est similaire à ce qui peut être observé dans un tissu cicatriciel et semble en lien étroit avec l'infiltration lymphocytaire observée au cours de cette phase.

La ténascine-C, une glycoprotéine intervenant dans des mécanismes d'interaction cellulaire (adhésion, répulsion, *etc.*), était exprimée dans le stroma des tumeurs en phase progressive et dans les zones riches en lymphocytes des tumeurs en phase de régression.

Un signal de forte intensité pour la ténascine-C présentait une association significative avec la phase de régression de la tumeur.

D'autre part, un marquage important pour l'acide hyaluronique (intervenant dans l'hydratation de la matrice extracellulaire) était fortement associé à la phase progressive, suggérant une implication de ce composé dans la croissance de la TVTC (Mukaratirwaet *al.*, 2004).

5. Caractéristiques ultra structurales.

L'ultrastructure des cellules tumorales de TVTC a été largement documentée mais apporte peu d'informations du fait de l'absence d'éléments distinctifs.

Les tumeurs sont caractérisées par une population homogène et confluyente de cellules rondes et parfois allongées, mélangées à des éléments du stroma. L'aspect et le nombre des cellules tumorales varient en fonction des différentes phases évolutives de la tumeur

Les tumeurs présentent initialement un noyau rond ou ovale avec une chromatine diffuse (exceptés de petits agrégats le long de l'enveloppe nucléaire) et des nucléoles avec des nucléolonéma bien identifiables (figure 7).

Le cytoplasme contient des mitochondries contenant quelques crêtes irrégulières, un réticulum endoplasmique granuleux abondant, des polyribosomes, un appareil de Golgi, de rares gouttelettes lipidiques et de nombreux éléments tubulaires et vésiculaires. Des microvillosités voire des filopodes sont parfois observés dans les zones de moindre cohésion. Des complexes de lamelles annulaires sont parfois identifiés ainsi que des dépôts glycogéniques.

Lors de la phase de régression, les cellules tumorales dégénèrent et présentent un cytoplasme plus électron-dense, des mitochondries et un réticulum endoplasmique hypertrophiés. Les mitochondries montrent également des vacuolisations et sont moins nombreuses, tout comme les ribosomes. L'espace périnucléaire est hypertrophié

et la chromatine forme des agglomérats coalescents. (Cockrill et Beasley, 1975 ; Harmelin *et al.*, 2002 ; Hill *et al.*, 1984 ; Kennedy *et al.*, 1977)

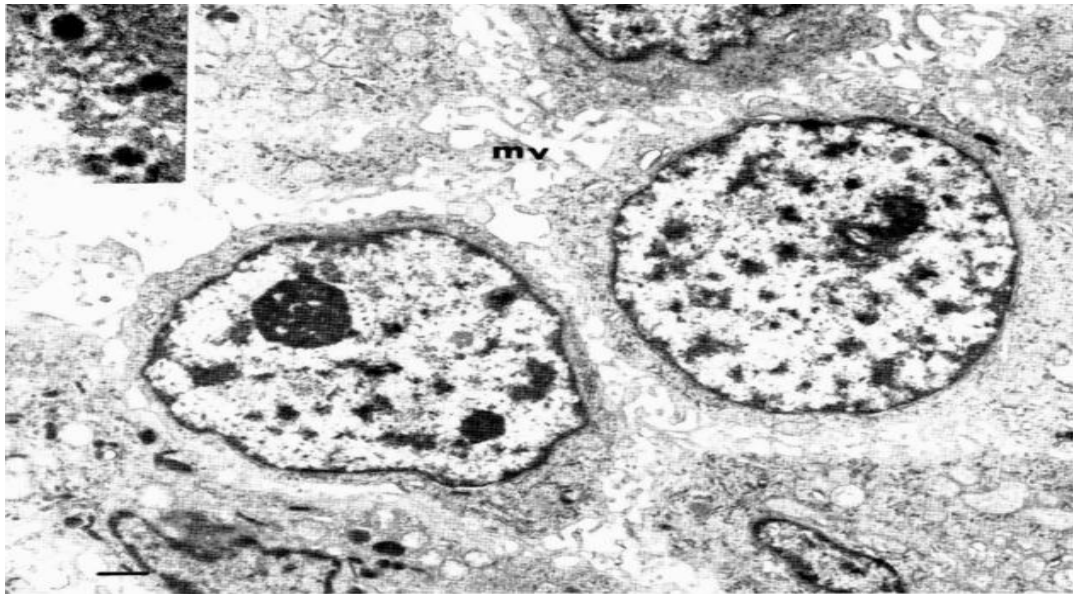


Figure 7 : Ultrastructure des cellules de la tumeur vénérienne transmissible canine.

*Observation en microscopie électronique à transmission de cellules rondes avec de nombreuses microvillosités (mv). Les cellules contiennent des mitochondries, des ribosomes libres et quelques lysosomes. Les noyaux sont de taille importante, vésiculeux avec un motif hétérochromatique. La zone agrandie montre des granules de périchromatine. Barre = 1 μ m (d'après Hill *et al.*, 1984).*

F. Immunité associée à la tumeur transmissible vénérienne canine

Une réponse immunitaire humorale en réaction à la TVTC a été montrée. Les chiens ayant guéri, notamment après une inoculation de cellules tumorales de TVTC, sont ainsi immunisés contre une ré-infection et cette immunité peut être transmise à d'autres animaux par le sérum.

Le sérum de chiots nés de mère ayant été atteinte de TVTC présente les mêmes caractéristiques (Murchison, 2008) et ces chiots sont moins sensibles à la maladie.

Cette immunité humorale est à relier à la présence d'antigènes tumoraux qui ont été détectés dans le sérum des chiens malades et dont la concentration plasmatique semble proportionnelle à la taille de la tumeur (Yang *et al.*, 1991).

Ces antigènes semblent générer des anticorps anti-TVTC dont la concentration n'est elle pas corrélée à la taille de la tumeur. Bien que les anticorps anti-TVTC ne semblent pas protéger l'hôte contre le développement d'une tumeur déjà en place, ils pourraient en ralentir la croissance, limiter le développement de métastases, participer à la cytotoxicité à l'encontre des cellules tumorales et prévenir de nouvelles infections (Fenton et Yang, 1988).

Il a également été montré que l'inoculation expérimentale de TVTC induisait une diminution des lymphocytes B du sang périphérique. En parallèle, on notait une diminution des concentrations sériques en immunoglobulines. Ces effets ont été associés à la présence d'une protéine cytotoxique de 30-100 kDa sécrétée par la tumeur, sensible à la chaleur et à la protéase K. Cette protéine agirait en induisant une apoptose ciblée de la lignée B tout en épargnant les autres cellules du système immunitaire (Liao *et al.*, 2003a).

Associée à cette immunité humorale, l'immunité à médiation cellulaire semble jouer un rôle central dans les phases de progression et régression de la TVTC. Les CMH I et II sont impliqués dans la présentation d'antigènes chez les vertébrés. Le CMH I est exprimé par toutes les cellules nucléées et les plaquettes alors que le CMH II est exprimé par les lymphocytes B, certains macrophages et monocytes, les cellules de Langherans et les cellules dendritiques.

Le nombre de loci du CMH I et II varie beaucoup d'une espèce à l'autre (Kelley *et al.*, 2005). Le CMH I peut être séparé en deux groupes :

- le CMH I classique est impliqué dans la présentation d'antigène aux lymphocytes T
- le CMH I non classique ne possède pas ce rôle mais, grâce une similarité de structure avec le CMH I, permet aux cellules qui l'expriment d'être reconnues par les cellules NK et ainsi de ne pas être détruites (Belov, 2011).

Dans le cadre de la TVTC, il a d'abord été montré un défaut d'expression des β 2-microglobulines, constituants du CMH I, à la surface des cellules tumorales avec pour conséquence un déficit fonctionnel du CMH I (Cohen *et al.*, 1984).

Plus tard, la cinétique d'évolution de la TVTC a été mise en relation avec le fait que, durant la phase de progression, les cellules tumorales sont déficitaires en CMH I et II alors que durant la phase de régression, 30 à 40 % des cellules expriment ces deux composants (Yang *et al.*, 1987).;

Des études de transplantation de cellules tumorales sur des souris immunodéficientes (NOD/SCID) confirmaient l'absence de CMH I et II durant la phase de progression. Cependant, aucune régression n'était observée sur ce modèle animal posant ainsi la question des mécanismes mis en jeu dans l'échappement au système immunitaire de l'hôte puis dans la transition vers la phase de régression.

Harmelin et Hsiao montraient par la suite que les cellules de la TVTC exposées au surnageant de cultures cellulaires à partir de tumeurs en phase de régression et contenant des cellules de TVTC et de lymphocytes infiltrant la tumeur ou de lymphocytes infiltrant la tumeur seul, stimulaient l'expression des CMH.

Par opposition, le surnageant de cultures similaires mais issues de tumeurs en phase de progression n'avait aucun effet sur l'expression des CMH. Il en ressort que les lymphocytes infiltrant la tumeur durant la phase de régression sont à l'origine de la sécrétion d'une substance, qui sera identifiée plus tard, permettant l'expression des CMH par les cellules tumorales (Harmelin *et al.*, 2002 ; Hsiao *et al.*, 2002).

Il a aussi été montré que les cellules tumorales étaient à l'origine d'une sécrétion de TGF- β (*transforming growth factor β*) durant les phases de progression et de régression de la tumeur, ce dernier ayant une action suppressive sur l'expression des CMH I et II (dont l'importance a été détaillée précédemment), mais également sur l'activité des cellules dendritiques dérivant des monocytes (Liu *et al.*, 2008) et des NK (Hsiao *et al.*, 2004).

Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes localisées dans la majorité des tissus de l'organisme et concentrées dans les organes lymphoïdes. Du fait de leur rôle de présentation d'antigènes, elles expriment le CMH I et II à leur surface et ont essentiellement un rôle de stimulation des lymphocytes T afin qu'ils se différencient, en fonction du signal reçu, en lymphocytes Th (*T helper*) ou en lymphocytes cytotoxiques.

Dans des conditions normales, elles jouent également un rôle d'immunotolérance en présentant des antigènes du soi et des antigènes environnementaux non pathogéniques. Ainsi, dans le cancer, en l'absence d'inflammation, elles peuvent contribuer à la tolérance périphérique (Stephen et Hajjar, 2017).

Les NK sont des lymphocytes intervenant dans l'immunité innée. Ils n'expriment pas de récepteurs spécifiques d'antigènes à leur surface mais plutôt un large panel de récepteurs activateurs et inhibiteurs.

Leur fonction primaire est d'identifier et d'éliminer les cellules ne présentant pas le CMH I (le « non soi »).

L'activation des NK procède également d'un dialogue avec d'autres effecteurs tels que les cellules dendritiques, les neutrophiles, les macrophages, les mastocytes mais aussi avec les cytokines présentes dans l'environnement. Une fois activés, ils induisent une cytotoxicité et une production de cytokines.

En plus de leur rôle dans l'immunité innée, les NK peuvent également être à l'origine d'une réponse immunitaire rapide et puissante lors d'une seconde exposition (rôle dans la mémoire immunitaire) (Stephen et Hajjar, 2017).

La suppression de l'expression du CMH I et II semble donc à l'origine de la phase rapide de croissance durant laquelle la tumeur semble échapper aux défenses immunitaires de l'hôte.

Dans un second temps, une augmentation de la concentration en IL-6 (interleukine 6) est notée. Elle est sécrétée par les lymphocytes infiltrant la tumeur et possède un effet antagoniste au TGF- β permettant ainsi de rétablir l'activité des NK, des cellules dendritiques et d'induire l'expression des CMH. Ces éléments permettent le passage de la phase de progression à la phase de régression de la TVTC comme cela a été décrit (Hsiao *et al.*, 2004 ; Liu *et al.*, 2008).

Il est ainsi apparu que l'IL-6 était la substance mise en évidence par Hsiao en 2002 et qu'elle constituait l'élément essentiel de la transition entre les deux phases de la tumeur. L'IFN- γ (interferon γ) produit par l'organisme hôte (via les lymphocytes infiltrant la tumeur) en association avec l'IL-6 semble avoir une action synergique sur

l'induction de l'expression du CMH. En effet, l'IL-6 antagonise l'effet du TGF- β restaurant ainsi l'activité de l'IFN- γ sur l'expression du CMH.

Ces trois cytokines sont donc en étroite relation pour moduler l'expression des CMH par les cellules tumorales. L'action synergique de l'IL-6 et l'IFN- γ sur l'expression des CMH semble par ailleurs passer par l'activation de certains facteurs de transcriptions tels que *STAT-1*, *STAT-3*, *CREB*, *NF- κ Bet* *IRF-1* (Hsiao *et al.*, 2008).

Les cellules immunitaires infiltrant la tumeur possèdent donc un rôle central pour le passage de la TVTC vers la phase de régression. Un grand nombre de ces populations cellulaires ont été montrées comme plus nombreuses lors de la phase de régression de la tumeur en comparaison avec la phase de progression. Sont notamment concernés les lymphocytes infiltrant la tumeur (Hsiao *et al.*, 2004, 2002), soit des lymphocytes T (Gonzalez *et al.*, 2000) dont des lymphocytes T CD8+ (Barber *et al.*, 1999).

Les mastocytes seraient également davantage représentés lors de la deuxième phase avec un rôle dans l'angiogenèse (Mukaratirwa *et al.*, 2006). Lors de la progression de la tumeur, il y a une diminution de 40 % des monocytes (desquels dérivent les cellules dendritiques) avec les conséquences sur l'immunité qui s'en suivent (Liu *et al.*, 2008).

Il a été mis en évidence que l'augmentation de production d'IL-6 était en lien avec l'activation des gènes *TIMD-4*, *GPNMB* et *PLTP* durant la phase de régression de cette tumeur. *TIMD-4* est exprimé par les lymphocytes T ; il s'agit d'un récepteur à la phosphatidylsérine exprimé uniquement par les cellules présentatrices d'antigènes et qui régule l'activation des lymphocytes T et leur tolérance.

TIMD-4 pourrait également se lier à *TIMD-1* sur les lymphocytes T activés et ainsi co-stimuler la production de lymphocytes T, nécessaires pour fournir de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires dont l'IL-6. *TIMD-4* pourrait aussi avoir un rôle dans l'augmentation de l'expression de facteurs co-stimulant les cellules dendritiques et augmentant leur activité.

GPNMP semble également avoir un rôle dans le système immunitaire en favorisant l'adhésion aux cellules endothéliales et en étant associé à la différenciation

des lymphocytes Th2. *PLTP*, mais aussi *GPNMP*, sont également connus pour stimuler l'inflammation par augmentation de la production d'IL-6 (Chiang *et al.*, 2013).

Il a aussi été montré que des gènes liés aux lymphocytes Th17 étaient surexprimés durant la phase de régression sous l'influence de l'association TGF- β et IL-6. Les lymphocytes Th17 sont par ailleurs connus pour stimuler l'auto-immunité, d'où leur rôle dans cette phase de la maladie (Chiang *et al.*, 2013). Tous ces éléments sont résumés dans la figure 8.

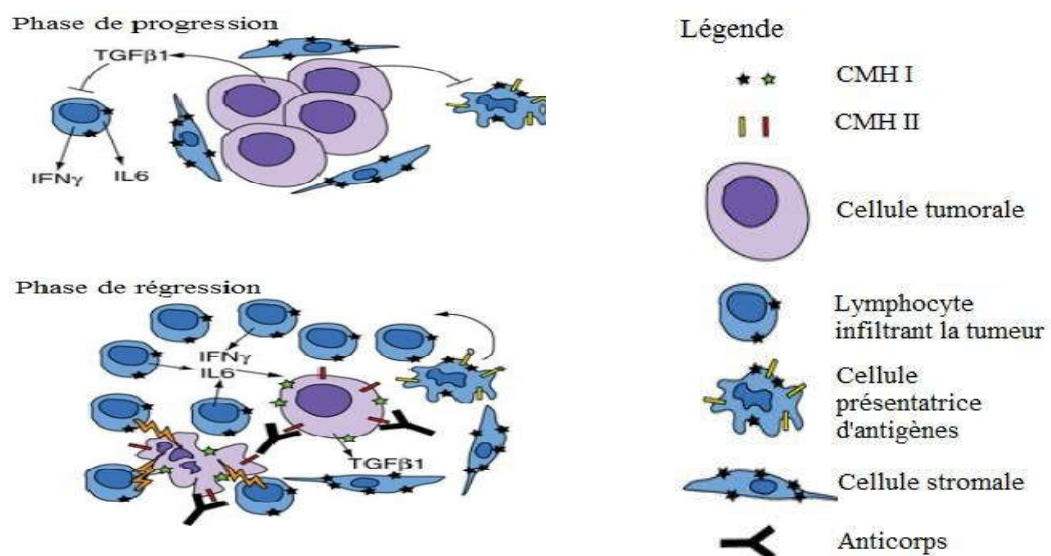


Figure 8 : Modèle de l'évasion immunitaire de la tumeur vénérienne transmissible canine.

Durant la phase de progression, les cellules tumorales n'expriment pas les CMH I et II et sécrètent du TGF- β 1. Cette cytokine inhibe la cytotoxicité associée aux lymphocytes infiltrant la tumeur (incluant les NK). Les cellules tumorales pourraient également inhiber certains types de cellules présentatrices d'antigènes. Durant cette phase, les lymphocytes infiltrant la tumeur sont présents en faible quantité. Lors de la phase de régression, le nombre de lymphocytes infiltrant la tumeur augmente. Ils sécrètent l'IFN- γ et l'IL-6 qui contrent l'effet du TGF- β 1 d'origine tumorale, induisant ainsi l'expression des CMH I et II à la surface des cellules tumorales. La présence des CMH permet une reconnaissance de la tumeur par l'organisme hôte et ainsi un rejet (d'après Murchison, 2008).

G. La tumeur vénérienne transmissible canine à l'origine d'une manipulation de la biologie de son hôte.

La TVTC peut, d'un certain point de vue, être considérée comme un parasite qui a co-évolué depuis plusieurs millénaires avec son hôte (le chien domestique). Il serait possible de supposer que des mécanismes se soient mis en place chez l'hôte pour améliorer la transmission de ce « parasite » (Strakova et Murchison, 2015). La TVTC est une tumeur à transmission vénérienne.

Une étude a mis en évidence que l'expression de récepteurs aux oestrogènes dans l'épithélium vaginal différait entre les chiennes saines et les chiennes atteintes par la TVTC durant certains stades du cycle oestral.

Les femelles atteintes auraient une expression plus importante de ces récepteurs durant le dioestrus. La tumeur pourrait donc être à l'origine d'une modulation de l'environnement local (de Brito *et al.*, 2006).

De plus, des travaux de Cohen ont permis de montrer que les chiens transplantés avec une TVTC présentaient fréquemment des taux plus élevés d'érythropoïétine (sans corrélation avec la taille de la tumeur) à l'origine d'une polycythémie avec élévation de l'hématocrite et de la concentration en hémoglobine. Cependant, il n'a pas été déterminé si les cellules tumorales étaient à l'origine de la sécrétion de l'érythropoïétine ou si l'hôte en était responsable suite à un stimulus de la tumeur.

Une telle observation pourrait être interprétée comme un mécanisme compensatoire aux pertes sanguines liées aux tumeurs qui sont fréquemment hémorragiques (Cohen, 1985).

H. Diagnostic.

Dans la plupart des cas, le diagnostic de TVTC peut être clinique. Le signalement et le mode de vie de l'animal, associés aux signes cliniques et l'aspect macroscopique des lésions, constituent généralement des éléments de suspicion.

L'examen clinique doit être minutieux, en ne négligeant pas les organes génitaux externes. Le diagnostic différentiel des écoulements hémorragiques ou séro-hémorragiques d'origine génitale, signes cliniques les plus fréquents de la TVTC, doit

être envisagé : cystite, urétrite, tumeurs de la vessie ou de l'urètre chez un chien âgé. Chez la femelle, de tels écoulements peuvent par ailleurs être observés en période d'oestrus.

Il est donc important de replacer la chienne dans son cycle sexuel et de s'informer sur la durée des pertes hémorragiques. Chez le mâle, il convient également d'inclure une prostatite dans le diagnostic différentiel (Das et Das, 2000).

Comme cela a été détaillé précédemment, le diagnostic définitif est anatomo-pathologique. Il repose sur un examen cytologique et/ou sur un examen histologique, le premier étant souvent suffisant et caractéristique tout en étant peu invasif et bon marché (voir I - E.).

En plus du diagnostic lui-même, la prolifération cellulaire peut être évaluée. En effet, la phase P est associée à de nombreuses figures de mitose, à une activité augmentée des télomérases, à une surexpression de PCNA (antigène nucléaire de prolifération cellulaire) et un contenu plus élevé en AgNOR (*argyrophilic nucleolar organizer regions* ou régions organisatrices du nucléoles colorées par l'argent) (Chu *et al.*, 2001a).

La cytogénétique peut être utile du fait de la singularité du caryotype des TVTC (voir I – C.1.) et de sa grande stabilité (Fujinaga *et al.*, 1989a, 1989b).

Des techniques de biologie moléculaire peuvent également se révéler intéressantes. La PCR, au travers de différentes études, s'est montrée un outil de choix du fait de sa sensibilité à identifier des cellules tumorales de TVTC.

En effet, la recherche de la séquence *LINE-MYC*, c'est-à-dire le fragment inséré en 5' du premier exon de l'oncogène *MYC* (élément caractéristique du génome cette tumeur) permet un diagnostic de certitude et peut être réalisée à partir d'une simple cytoponction (Castro *et al.*, 2016 ; Liao *et al.*, 2003b ; Setthawongsin *et al.*, 2016).

Cette méthode est particulièrement utile lors de formes extra-génitales pour lesquelles la suspicion clinique peut être faible et le diagnostic différentiel anatomo-pathologique plus large.

D'autres outils diagnostiques potentiels ont été décrits mais ne sont pas utilisés en pratique. Un antigène tumoral spécifique de la TVTC a ainsi été mis en évidence. Il s'agit d'une protéine de plus de 70 kDa sensible à la chaleur, à la trypsine et au pH (Palker et Yang, 1981). Les protéines du choc thermique ou *HeatShockProteins*(HSP) 60 et 70 ont été identifiées comme des marqueurs potentiels de la TVTC et leur expression n'a pas été retrouvée dans cinq autres tumeurs canines examinées.

De plus, l'expression de HSP60 est plus élevée dans les TVTC en phase de régression par rapport à celles en phase de progression. HSP60 pourrait donc avoir un rôle dans la régression de la TVTC (Chu *et al.*, 2001b). 43

I. Traitements et pronostic

Plusieurs options thérapeutiques sont envisageables dans la prise en charge de la TVTC. L'efficacité du traitement n'est pas toujours facile à déterminer en raison de la régression spontanée possible de la tumeur. Les options thérapeutiques comprennent l'exérèse chirurgicale, la radiothérapie, l'immunothérapie, la chimiothérapie ou une combinaison de ces approches (Das et Das, 2000 ; Ganguly *et al.*, 2016).

1. L'exérèse chirurgicale

L'exérèse chirurgicale a été envisagée très tôt, dès 1932 par Wong et K'Ang. La résection de la masse tumorale est suivie d'un taux de rechute élevé, compris entre 18 % et 68 % (Boscos et Ververidis, 2004 ; Das et Das, 2000).

Cette observation est probablement à mettre en lien avec un phénomène de « Contamination » de la plaie chirurgicale par des cellules tumorales permettant ainsi le développement de nouvelles tumeurs *a posteriori*.

Pour cette raison, il convient de porter une attention toute particulière chez le mâle à ne pas léser l'urètre lors de l'intervention. Lorsque l'orifice urétral est impliqué, il est conseillé de réaliser une cicatrisation sur sonde urétrale pour prévenir tout risque de sténose (Ganguly *et al.*, 2016).

L'exérèse chirurgicale doit plutôt être réservée aux chiens présentant un petit nodule, unique, facilement accessible et peu infiltrant (Boscos et Ververidis, 2004). Il

semblerait que l'exérèse électrochirurgicale (électrocoagulation) ou cryochirurgicale présente de meilleurs résultats (Das et Das, 2000 ; Ganguly *et al.*, 2016).

En plus de l'approche chirurgicale classique, des approches originales jouant sur des différentiels de températures ont été explorées avec des résultats mitigés. Des vasodilatateurs tels que l'hydralazine permettent d'augmenter le différentiel de température entre tissu sain et tissu tumoral, laissant ainsi supposer un potentiel intérêt lors de traitement thermique (Voorhees et Babbs, 1982). Il semble néanmoins que les cellules de TVTC ne présentent pas d'altération suite à une hyperthermie induite par les micro-ondes (Badylak *et al.*, 1985).

Des résultats limités ont également été mis en évidence lors d'une thérapie thermique par application d'une sonde à ultrasons guidée par IRM (imagerie par résonance magnétique) sur la prostate d'un chien avec une TVTC prostatique (Hazle *et al.*, 2002).

Plus récemment, l'efficacité de l'utilisation de nanocapsules absorbant dans les infrarouges lors d'une ablation sélective d'une TVTC localisée dans l'encéphale d'un chien a été montrée (Schwartz *et al.*, 2009).

Ces derniers exemples restent des procédures expérimentales puisque la TVTC inoculée à différentes localisations constitue un modèle d'étude pour le traitement du cancer.

2. La radiothérapie.

La radiothérapie se montre efficace contre les TVTC et est utilisée depuis les années 50, notamment en Europe, dans cette indication. Une rémission complète est observée avec des doses variant de 1 500 à 2 500 rads et avec une division en sessions de 400 à 500 rads sur une période de une à trois semaines. Les doses sont à adapter en fonction de l'étendue des lésions. Un autre protocole décrit comprend une dose unique de 1 000 rads qui peut être répétée jusqu'à quatre fois en cas de non réponse (Das et Das, 2000 ; Ganguly *et al.*, 2016).

Cependant, l'utilisation de cette technique nécessite un animal immobile et donc une anesthésie générale. Par conséquent, on préférera la radiothérapie en seconde

intention, en cas de non réponse aux traitement plus conventionnels (Boscos et Ververidis, 2004).

3. L'immunothérapie.

L'immunothérapie peut constituer une option dans le traitement de la TVTC. Initialement, il s'agissait de transférer du sérum ou du sang total de chiens ayant présenté une rémission complète de la tumeur, dans le but d'obtenir un transfert d'immunité passive (Ganguly *et al.*, 2016). Les résultats étaient alors mitigés (Das et Das, 2000).

Des vaccins autogènes obtenus à partir de pièces d'exérèse ont également été testés en complément de la chirurgie et ont montré une absence de rechute (Panchbhai *et al.*, 1990).

L'utilisation du BCG (vaccin bilié de Calmette et Guérin) a montré une efficacité certaine pour traiter cette tumeur notamment en association avec une chimiothérapie à base de vincristine (Hess *et al.*, 1977 ; Mukaratirwa *et al.*, 2009). Bien que le mécanisme ne soit pas totalement élucidé, le BCG serait à l'origine d'une immuno-stimulation non spécifique caractérisée par un afflux de lymphocytes infiltrant la tumeur et de macrophages, aboutissant à une nécrose et une apoptose des cellules tumorales (Hess *et al.*, 1977 ; Mukaratirwa *et al.*, 2009).

De la même façon, une co-infection par le parvovirus canin ou une vaccination (contre le parvovirus félin) simultanée à la transplantation de la TVTC semble limiter le développement de la tumeur (Yang, 1987).

Plus récemment, l'utilisation de plasmides intégrés aux tumeurs par électroporation et codant pour des interleukines a montré un réel bénéfice. L'association de l'IL-6 (dont l'action anti-TGF- β rétablit l'activité de l'IFN- γ et permet ainsi l'expression du CMH par les cellules tumorales) avec l'IL-15 (qui active les NK et la cytotoxicité spécifique du TVTC) a montré de bons résultats (Chou *et al.*, 2009 ; Lin *et al.*, 2008).

L'utilisation de plasmides codant pour l'IL-12 est aussi capable d'induire un effet systémique à l'origine d'une régression de la tumeur en attirant les lymphocytes

infiltrant la tumeur et en activant l'expression des CMH (Chuanget *al.*, 2009). L'IL-2 en injection intra-tumorale semble également avoir des effets synergiques impressionnants en association avec une chimiothérapie à base de vincristine. L'IL-2 avait déjà montré son effet sur le mastocytome canin (Otteret *al.*, 2015 ; Otteret *al.*, 1999).

Il a également été rapporté un effet bénéfique (inhibition de la progression et accélération de régression) d'une vaccination avec des hybrides de cellules dendritiques et de cellules tumorales du TVTC (Paiet *al.*, 2011). Un vaccin intégrant une séquence de la HSP70 de poulet a montré un effet protecteur. Cet effet est explicable par le fait que les protéines du choc thermique sont surexprimées dans certaines tumeurs dont la TVTC et qu'elles peuvent donc représenter une cible pour le système immunitaire (Yuet *al.*, 2011).

4. La chimiothérapie.

La chimiothérapie représente actuellement le traitement de choix de la TVTC. En effet, de nombreux traitements anticancéreux ont pu être testés tels que le cyclophosphamide, le méthotrexate, le cyclophosphamide associé à la prednisone ou associé à la vinblastine ou au méthotrexate, la vincristine seule ou en association avec la doxorubicine ou le cyclophosphamide ou le méthotrexate (Gangulyet *al.*, 2016).

Il ressort de ces études que la vincristine est la molécule de choix pour le traitement le TVTC par chimiothérapie. Il est alors recommandé d'administrer par voie intraveineuse 0,025 mg/kg ou 0,6 mg/m² de sulfate de vincristine une fois par semaine pendant au moins deux semaines, et ce, peu importe la taille, l'étendue, le stade ou la durée d'évolution de la tumeur. Ce traitement permet une guérison complète sans impact sur le comportement ou les capacités reproductrices (Boscos et Ververidis, 2004 ; Das et Das, 2000 ; Gangulyet *al.*, 2016).

Cependant, une masse de taille importante, un âge avancé et un temps chaud et humide semblent être des éléments retardant la guérison complète par l'intermédiaire de ce traitement (Scarpelliet *al.*, 2010). Avant d'instaurer une telle thérapie, il est recommandé d'évaluer l'état de santé de l'animal et de suivre la numération leucocytaire toutes les semaines. Une leucopénie transitoire peut être observée (elle concerne en général moins de 2 % des chiens).

D'autres effets secondaires sont rapportés tels qu'un abattement et une dysorexie (chez 20 % des chiens traités) ou une baisse de la qualité de la semence chez les chiens mâles. Ces effets se résolvent en 15 jours environ (Ganguly *et al.*, 2016).

Plus récemment des techniques permettant une action plus localisée des molécules anti-cancéreuses ont été évaluées sur un modèle murin. L'utilisation de Doxil (*pegylated liposomal doxorubicine*), permettant d'obtenir une concentration intratumorale en agent thérapeutique plus importante, a montré des résultats encourageants (Stettner *et al.*, 2005).

Il en est de même avec une thérapie photodynamique (technique où l'action de la molécule est contrôlée localement par la lumière) avec l'utilisation de la Pd-bactériophéophorbide (WST09) qui a permis une guérison totale après une séance seulement (Vilensky *et al.*, 2005).

La chimiothérapie reste actuellement la technique de choix en première intention avec un taux de guérison pouvant atteindre 100 %. L'immunothérapie, par l'utilisation d'interleukine, montre également de bons résultats et pourrait donc être utilisée comme thérapie adjuvante à la chimiothérapie afin de réduire la durée du traitement.

CHAPITRE II
PARTIE EXPERIMENTALE

Protocole expérimental :

1- lieu et période du travail :

Cette présent étude a été réaliser au niveau du service de pathologie des carnivores de l'institut des sciences vétérinaires de l'université d'IBEN KHALDOUN de Tiaret, durant la période : de 20/02/2020

2- méthode de recherche :

dans le cadre de cette thèse, une série d'examens a été effectuée sur une chienne présentant des symptômes d'une tumeur vénérien transmissible ;dans le but d'approfondir les connaissances ainsi d'objectiver et caractériser, sur le plan clinique, diagnostic cytobactériologique, et thérapeutique les TVTC

3- démarche clinique :

_ les étapes essentielle :

Etape 1 : suspecter la présence de TVT.

Etude des commémoratifs.

Examen clinique

Etape 2 : confirmer sa présence

Examen échographique

Examen cytologique

Etape 3 : rechercher son origine

Eléments cliniques

Examen échographique

Examen cytobactériologique

Bilan hématologique

Etape 4 : traiter la tumeur vénérienne transmissible

Traitement étiologique et traitement chirurgical

II.1 Matériels et méthodes :

II.1.1 Matériels:

Les appareils :

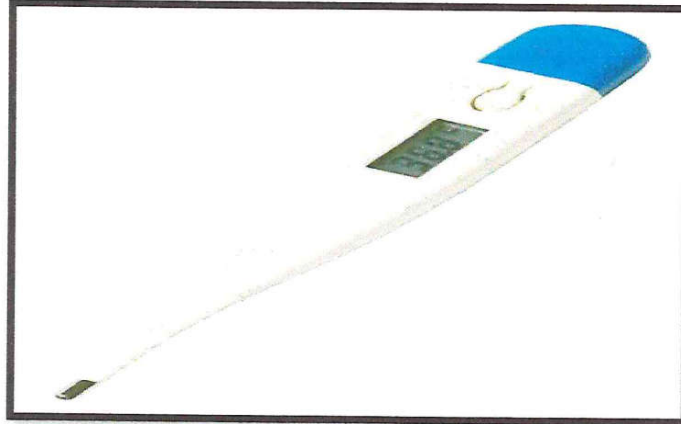


Figure 12: Thermomètre.



Figure 13: Echographie Dramenski muni d'une sonde avec Fréquence de 5 MH.

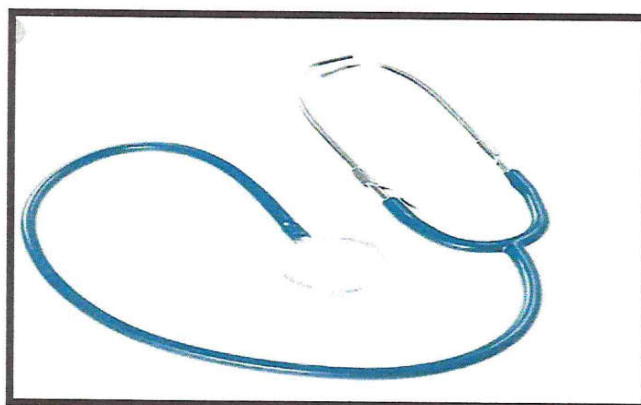


Figure 14: Stéthoscope.

présentation du cas clinique

I- Commémoratifs

- Patient : lysa
- Race : staff amerécain
- Age : 4ans et 3 mois
- Sexe : femelle
- Poids : 25kg
- Robe : noire
- Motif de consultation: masse vaginal avec écoulement sanguinolent



1. Anamnèse :

Lysa chienne staff robe noire, âgée de 4ans et 3 mois vaccinée et reférée pour une dysurie associée à un écoulement vaginal sanguinolent depuis une année

D'après l'anamnèse, le propriétaire a signalé son accouplement avec un chien du voisinage

Ces derniers jours, elle est léthargique, anorexique et présente des vomissements sporadiques qui deviennent de plus en plus fréquents

Le propriétaire a remarqué aussi un léchage intempestif de la vulve

2. Examen clinique général :

Les paramètres vitaux sont dans les valeurs usuelles :

- _ Avec une température rectale 38.5 c°
- _ Le bruit cardiaque : B1-B2 audible avec une tachycardie
- _ L'examen des muqueuses : montre des muqueuses pâles
- _ Déshydratation estimée à :- 8% avec enfoncements des globes oculaires, Les plis de peau persistant
- _ À l'inspection le premier signe rapporté est une déformation périnéale, ulcérée _ suintante associée à un écoulement sanguinolent mal odorant (surinfection bactérienne)
- _ La chienne présente une extension des angles
- _ La palpation abdominale révèle un globe vésical
- _ Le touché vaginal met en évidence une masse sur le plancher vaginal du vestibule qui est proche du méat urinaire



Photo 01 : aspiration à l'aiguille fine de la masse vaginale



Photo 02 : écoulement sanieux peut abondant (signe d'une sur infection bactérienne)

3. Examen complémentaire :

Examen échographique :

1-masse tumorale : a) le vagin :



Photo 03 : échographie de la tumeur dans sa partie externe



Photo 04 : coupe transversale : hétérogénéité de la tumeur avec un aspect hyperechoïque présence de cône d'ombre signe de calcification et on note des plages anéchogènes de la tumeur avec contour irrégulier

_ Une coupe transversal de la masse tumorale de l'extérieur au niveau de la région périnéal déformé par la masse à montre :

_ une masse tumoral d'aspect hétérogène avec des plages anéchogène et hyperechogène présence de cône d'ombre signe de calcification

_ Les contours de la tumeur sont irréguliers

b) exploration abdominal :

_ Une échographie abdominal est réalise pour rechercher des métastase utérin et au niveau de l'arbre urologique

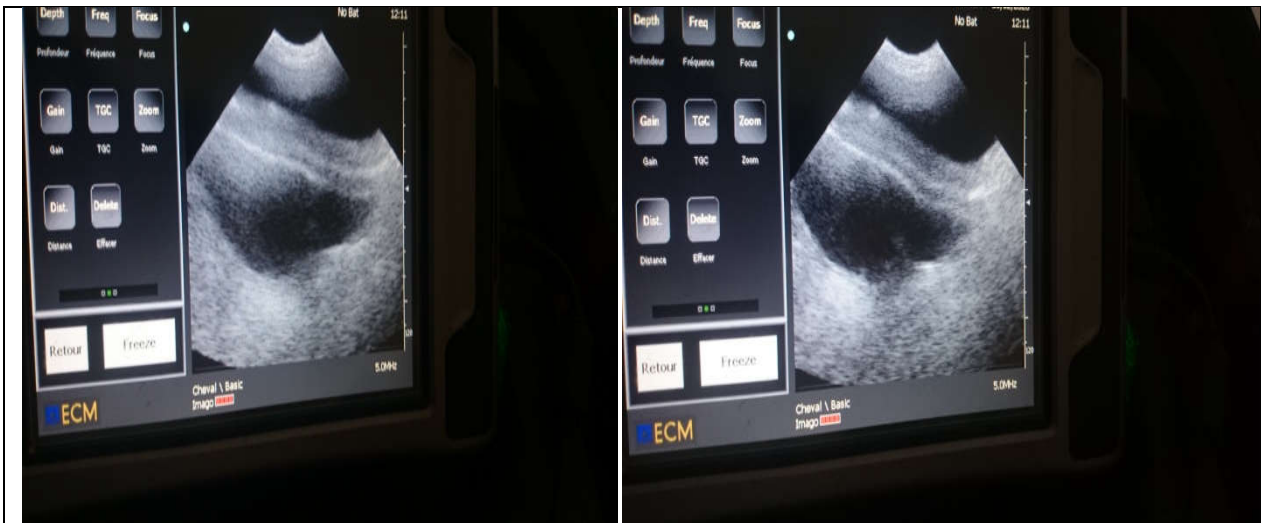


Photo05 : coupe longitudinale de la vessie et l'utérus

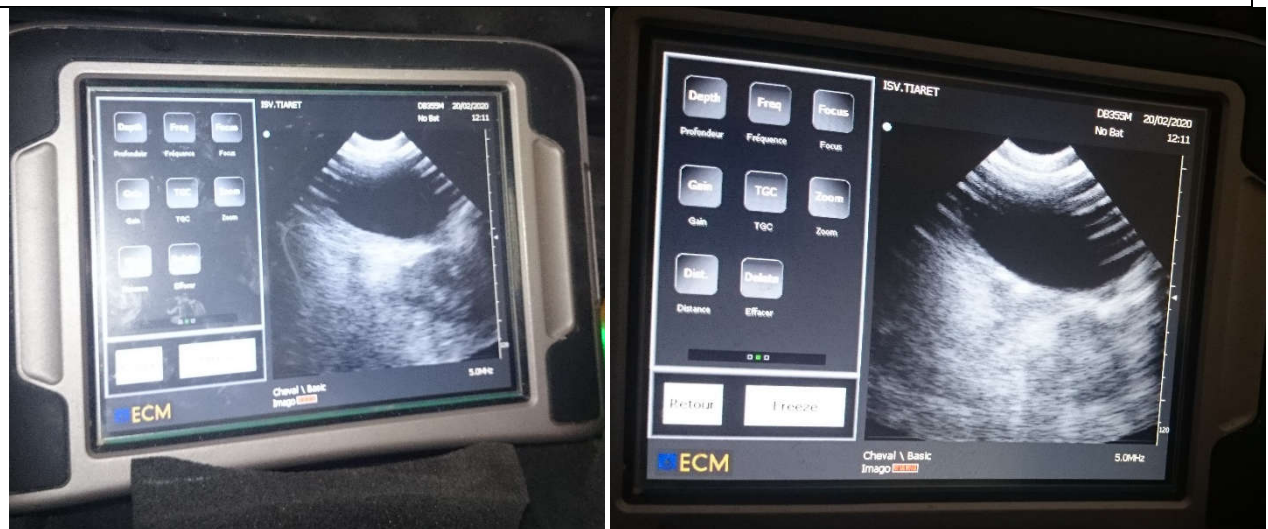


Photo 06 : Métastases du sarcome de sticker la tumeur est visualisée sous forme d'une masse écho gène tissulaire infiltrante au niveau de l'utérus avec des foyer hétérogènes aux centre

2-l'utérus : la coupe longitudinal présent une masse ou niveau du Corp utérin ronde avec des contours irréguliers et quelques hétérogénéités au niveau du centre de la masse.

ça doit être un fibrome ou bien un fibrosarcome ; leiomyosarcom ou bien une extension de la TVTC

l'hydromètre est nettement visible

3-vessie et Uretère: la coupe longitudinale montre



Photo 07 : le contenu vésical est anéchogène avec présence de sédiment échogène dans sa partie distale (cystite) la paroi vésicale peut épaisse et légèrement irrégulière

Cystite :

- _ Globe vésical
- _ Présence de sédiment échogène distale
- _ Paroi l'égerment irrégulière

Uretère :

- _ Dilatation de l'uretère en amont du trigone vésicale en raison de l'obstruction généré par la masse tumoral métastatique et invasif du méat urétrale vers le corps utérin et de ce faite une compression exercé sur l'arbre urologique (globe vésical + dilatation uretère)

4-l'ovaire : en coupe transversale l'ovaire présent des formations kystiques anechogenes bilatérales, l'ovaire doit être en phase pré ovulatoire ou bien présente des kystes pathologique responsable du déséquilibre hormonal observé

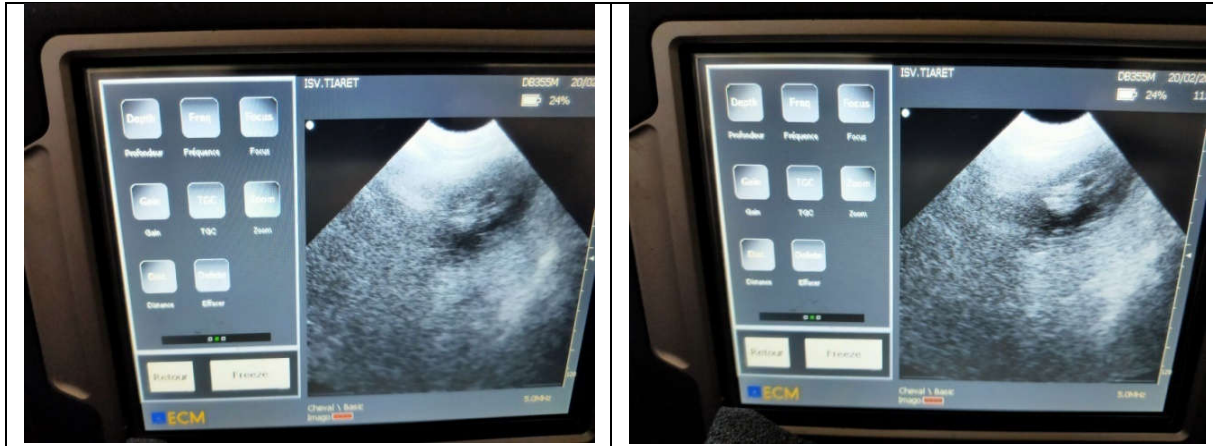


Photo 08: ovaire droit et gauche plein de kystes (folliculaires ou lutéaux)

4-les reins :

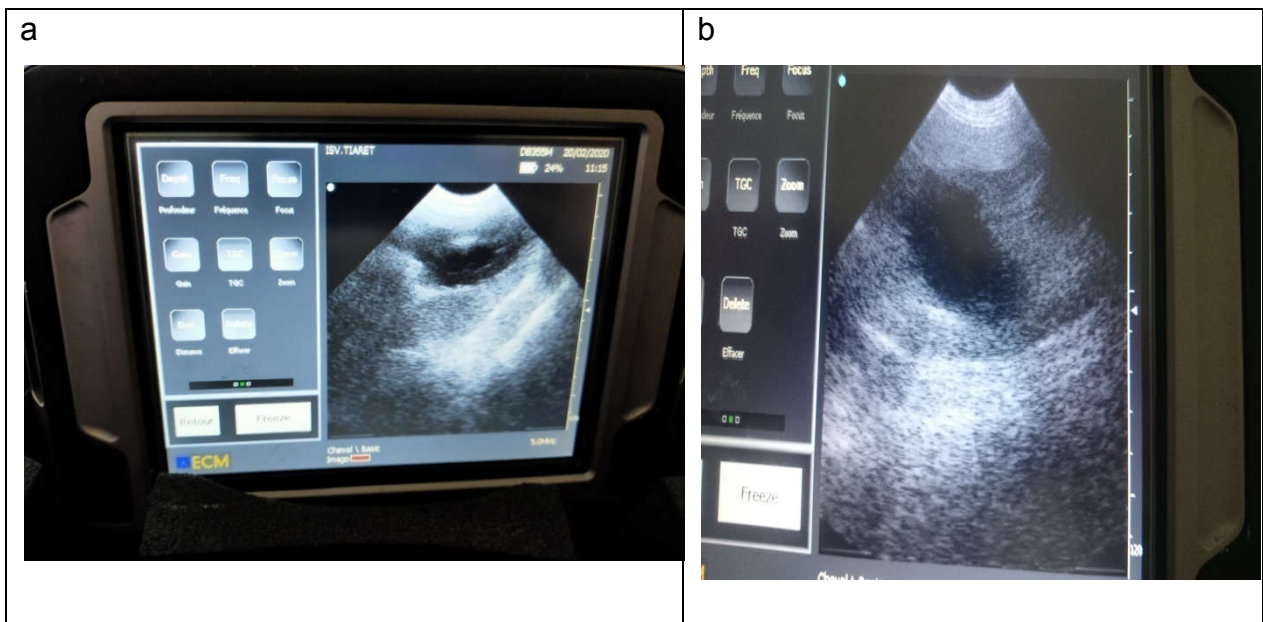


Photo 09 : le rein droit : présent un hydronéphrose,
Le rein gauche : aspect calicielles en formes de tête de chou-fleur aspect pathognomonique de la pyélonéphrose

4. Interprétation des deux reins :

Le rein droit : en coupe longitudinal : est visualisé en regard du lobe caudé du foie , l'échogénicité de la corticole est similaire à celle du parenchyme hépatique (voir image b)

Le rein montre un hydronéphrose avec une dilatation pyélique importante dans la partie medulaire qui est anéchogène et le cortex échogène, différenciation corticomédulaire visible

Le rein gauche : en coupe transversale :contacte entre le rein gauche et la rate, l'échogénicité de la corticole rénale et inferieur à celle du parenchyme splénique Aspect calicielles en forme de tête de chou fleur pathognomonique à la pyélonéphrose.

5. Examen d'hématologie :

Tableau 02 : hématologie de l'ysa

Paramètre	Résultat du patient	Valeurs usuelles
GR	2.20	(5.30_8.30)10 ⁶ /mm ³
HB	4.8 g/dl	(12_19)g/dl
HT	15.0 %	(37_55)%
VGM	68.2fl	(60_77)fl
TGMH	21.8 pg	(19.5_24.5)pg
CCMH	32.0 g/dl	(32_36) g/dl
Plaquette	455	(100_500) mm ³

Tableau 03 : Numération / Formule leucocyte

Paramètre	Résultat	Valeur usuelle
Neutrophile	1296	3000_11500/mm ³
Eosinophile	72	100_1250/mm ³
Basophile	0	0/mm ³

Lympho	252	1000_4800/mm ³
Mono	180	150_1350/mm ³

-Interprétation :

Un bilan sanguin est lance pour connaitre l'état générale de l'ysa et documenter la présence de pathologie Inflammatoire et tumorale

les résultats hématologique mettent en Evidence : la diminution proportionnelle des paramètres erythroïdes indique la présence d'une anémie étant donné que la valeur de l'hématocrite est de : 15% dont la valeur physiologique est de (37_55) % avec une diminution severe du taux de GR (2.2) g/dl pour des valeurs de référence comprise (5.30_8.30 g/dl) associée à une baisse importante d'hémoglobine et qui est de 4.8g/dl par rapport à la valeur physiologique (12_19)g/dl

cette anémie sévère est de type Régénérative normocytaire , normochrome pouvons être due à une hémorragie puis que CCMH est de 32g/dl par rapport à la valeur usuelle entre (32_36)g/dl

et le VGM 68.2pg par rapport à la valeur normal qui se situe entre (60_70)fl et ou encore suite à un processus tumoral

Une leucopénie très importante caractérisée par une forte diminution des neutrophiles 1296 mm³ par rapport à la valeur usuelles qui est de (3000_1150)mm³ également une diminution des lymphocytes 252mm³ par rapport à la valeur normale (1000_4800/mm³) impliquent présence d'un phénomène inflammatoire suite aux surinfection sévère qui sont à l'origine d'une métrite chronique associée à un hydromètre suite à l'extension tumoral de la TVT ou bien à la masse suspecte d'un fibrosarcome ou leiomyosarcome (qui nécessite un bilan d'Histopathologique)

6. Examen cytologique :

L'aspiration de la masse tumoral (photo 11) de l'ysa à l'aide d'une aiguille fine (PAF) de colibri 22à 25 G montée sur une seringue permet d'établir un diagnostic définitif

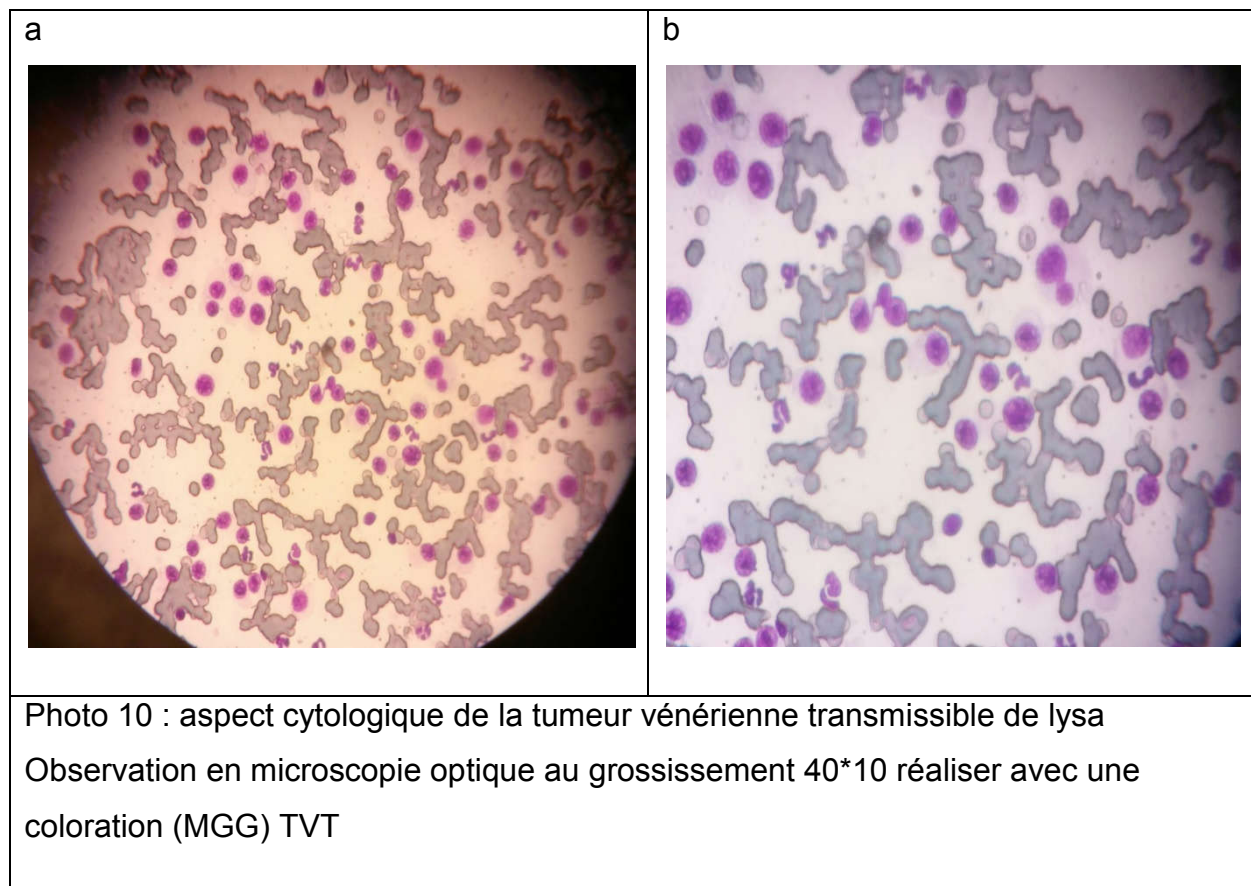
L'aiguille et la seringue sont séparée après la ponction, de l'air est aspiré dans la seringue puis l'aiguille est remontée sur la seringue pour éjectée son contenu sur une

ou plusieurs lames de microscope une fois l'étalement et fait les lames sont fixées à l'aide d'un fixateur et colorée par la technique de Mey-Grunwald et GIEMSA Cette technique permet d'établir et de confirmée le diagnostic du sarcome de sticker et écarter le diagnostic des léiomyomes et des fibrosarcome et les fibro-léiomyomes grâce à la composition cellulaire spécifique à chaque tumeur

Lecture et interprétation :

L'examen cytologique après ponction tumoral à l'aiguille fine montre le diagnostic de la TVTC qui est groupé sous la dénomination générique de « tumeurs à cellule ronde, qui est la principale caractéristique de ces feuilletts homogènes de cellule rondes contenant des nucléole saillants

Un noyau actif et un cytoplasme peu abondant remplie de vacuoles cytoplasmique claire formant des chainons .



A : lames fortement cellulaire compose de petite cellule pléomorphes à rond avec de figure mitotique visible

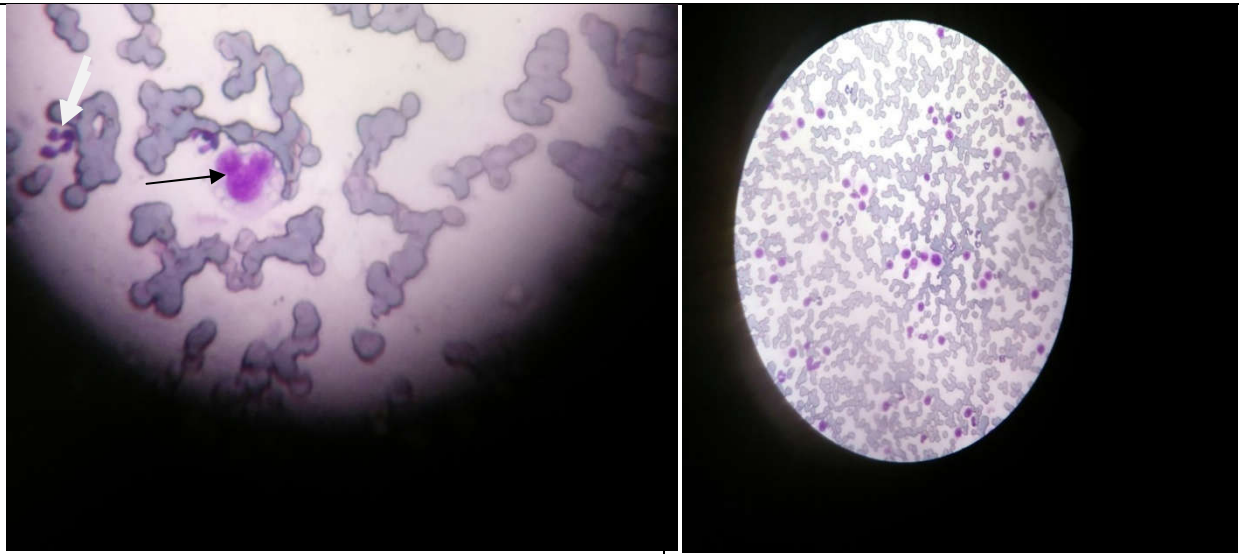


Photo 11 : _ Augmentation du nombre de figure de mitose (mitose atypiques) voire flèche noire, _ macrocaryose : augmentation de la taille du noyau qui est habituellement associée à une augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique
_ cytoplasme claire avec des vacuolisations

B : de nombreuses vacuoles transparentes avec des contours distincts sont présentes dans ces cellules cet aspect est caractéristique des TVT

Aspect caractéristique de la chromatine condensée

_ La présence des neutrophiles sur la lame (voire flèche blanche) justifié que la chienne est en pro-œstrus, et également une métrite vue le caractère chronique de la pathologie .

7. Diagnostic clinique :

L'hypothèse diagnostic principale est : sarcome de sticker (TVT) tumeur sexuellement transmissible.

8. Démarche thérapeutique :

Dans le cas de l'ysa, l'objectif du traitement vise à stabiliser l'animale par l'administration d'une fluïdo -thérapie à base Na cl 0.9 en considérant le poids de l'ysa 25 kg et le degré de DH 8 % en faisant un remplissage pour compensé les besoins d'entretien a raison de : 40ml/kg et les pertes liquidiennes au rythme de 160 ml/h. l'ysa reçoit en tout 3l de Na cl 0.9

Une antibiothérapie à base de : Longamox (20mg/kg)IM et de métronidazole(15mg/kg) PO pour prévenir et combattre les surinfections bactériennes .

Des corticoïdes : azium (1mg/kg) pour son effet anti-inflammatoire

Après stabilisation de l'animal nous avons orienté l'animal vers la chirurgie pour l'exérèse de la masse tumorale.

10. Discussion :

Les tumeurs vaginales sont des affections qui touchent principalement les femelles non stérilisées âgées de 8 ans.

Différentes études rapportent que ces tumeurs sont entre 73 à 94 % des tumeurs bénignes et pédiculées, les formes non pédiculées sont beaucoup plus rares.

Les tumeurs les plus fréquentes sont des fibroleiomyome et des lipomes.

Des tumeurs sexuellement transmissibles les fibroleiomyome est la tumeur bénigne la plus fréquente.

Les tumeurs vénériennes (sarcome de sticher essentielles) sont les tumeurs malignes les plus souvent rencontrées.

Dans cette présente étude l'animal présente une tumeur maligne sarcome de sticher qui est sexuellement transmissible c'est une tumeur à cellule ronde (voir photo10) car la forme ronde de ces cellules qui est la principale caractéristique permettant de les identifier.

Ces tumeurs ont tendance à desquamer et libérer des cellules de petites tailles ou de taille moyenne, normalement isolées qui ne forment pas d'amas cellulaires

La cytologie permet seulement une approche du diagnostic, car dans beaucoup de cas elle ne fera qu'orienter le diagnostic, Tout fois c'est un examen facile à réaliser qu'il faudrait faire systématiquement.

Trois critères nucléaires de malignité dans une forte proportion de cellules tissulaires de lame examinée suggèrent une tumeur maligne, nous avons observé ces derniers sur la lame cytologique de l'animal, une augmentation du nombre de figures de mitose (mitose atypique) ; une chromatine hétérogène et condensée et une macrocytose voir photo11

Cette augmentation de la taille de noyau qui est habituellement associée à une augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique.

La localisation de ces types de tumeur et leur croissance peuvent affecter la fonction des organes environnants

Des compressions urétrales et rectale, ainsi que des trouble neurologique locaux ont été décrit.

Dans notre cas la localisation proche du méat urinaire provoque une sténose urétrale responsable des symptôme urinaire tels que la strangurie et la dysurie aucun signe de compression rectale n'était associe, ces tumeurs sont majoritairement hormono dépendantes et apparaissent durant le cycle oestrien, prouvé dans la lame cytologique de l'ysa par la présence de neutrophile (photo11 voir flèche blanche), donc en phase de pro-œstrus.

Ces tumeurs peuvent régresser spontanément lors de l'interruption du cycle (médicale ou chirurgicale).

D'après la synthèse échographique nous avons déterminée la composante horomo dépendante par la présence de nombreux kystes folliculaires ou lutéaux, impliqué dans la genèse tumorale, ainsi que les complications secondaires, notamment celle de l'incontinence urinaire due à l'obstruction du méat urinaire (dysurie), globe vésicale, dilatation urétérale, pyélonéphrose et l'hydronéphrose.

Par contre les incontinenes fécale non pas été signalé sur le plan clinique.

Donc l'apport de l'échographe est d'une aide précieuse dans la confirmation du diagnostic tumoral puis que la tumeur été localisé au niveau du planché vaginal avec des métastases utérines chez l'ysa.

Généralement une fois le diagnostic établie une chimiothérapie est d'une importance capitale, suivit d'une radiothérapie. pour les cas rebelle une chirurgie suivi d'une radiothérapie.

Le choix chirurgical se fait principalement en fonction de la localisation de la tumeur Deux voies d'abords sont possibles pour la résection du vagin.

- La première est une approche vestibulaire après épisiotomie.
- La seconde est une approche pelvienne après ablation d'une partie du pubis et de la symphyse ischiatique

Notre patiente a été orientée vers la chirurgie après un traitement de soutien et une éventuelle antibiothérapie prophylactique qui a été instauré.

Conclusion :

Dans cette présente étude ,les écoulements vulvaires sans interruption en dehors des périodes de chaleurs doivent alerter car il peuvent être le signe de tumeur vaginal surtout après l'observation de la tumeur émergente , c'est fondamentale de consulter sans délai car le pronostic vitale est engagé dans le cas de tumeur agressive .

Mais lorsqu'elle est bénigne ce pronostique est bien évidemment favorable

Pour identifier spécifiquement le type tumorale ou du moins restreindre la liste de diagnostic différentielle possible il faut se baser sur les observation cytologique et les reprocher des commémoratifs clinique de l'animal qui doivent préciser l'âge de l'animal, la localisation du tumeur au niveau du Corp. la présence éventuelle d'un caractère multi nodulaire , la présence d'un adénopathie

Ce cas illustre une bonne démarche diagnostic, afin d'aboutir à une décision thérapeutique ou bien le choix de chirurgie maxi invasive Dans le contexte ou une ablation large de la tumeur est possible.

Une tumeur vaginale même de taille important, peut être reséquée de manière carcinologique malgré le délabrement tissulaire important, le confort de vie de l'animal est très satisfaisant.

Pour limiter les risques de récurrence, une ovario-hystérectomie est indiquée, cela permet d'éliminer la récurrence de ce type de tumeur, puis ce que cette intervention impacte directement la dépendance hormonale, et considéré comme une mesure de protection en terme de santé , et prévient les tumeurs du vagin et de très nombreux autres problème. C'est la raison pour laquelle elle est vivement recommandée et peu être effectuée le plus tôt possible , des lors que le maitre ne destine pas sa chienne à la reproduction.

Références bibliographiques

1. ALEXANDER A., SAMLOWSKI W.E., GROSSMAN D., *et al.* (2003) Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 21(11), 2179-2186
2. ISODA T., FORD A.M., TOMIZAWA D., *et al.* (2009) Immunologically silent cancer clone transmission from mother to offspring. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106(42), 17882-17885
3. GÄRTNER H.V., SEIDL C., LUCKENBACH C., *et al.* (1996) Genetic analysis of a sarcoma accidentally transplanted from a patient to a surgeon. *N. Engl. J. Med.* 335(20), 1494-1496
4. KAUFFMAN H.M., MCBRIDE M.A., CHERIKH W.S., SPAIN P.C., DELMONICO F.L. (2002) Transplant tumor registry: donors with central nervous system tumors¹. *Transplantation* 73(4), 579-582
5. SALA-TORRA O., HANNA C., LOKEN M.R., *et al.* (2006) Evidence of donor-derived hematologic malignancies after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 12(5), 511-517
6. TOLAR J., NEGLIA J.P. (2003) Transplacental and other routes of cancer transmission between individuals. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 25(6), 430-434
7. BRINDLEY D.C., BANFIELD W.G. (1961) A contagious tumor of the hamster. *J. Natl. Cancer Inst.* n°26, 949-957
8. BLAINE D.P. (1810) *A Domestic Treatise on the Diseases of Horses and Dogs ...* T. Boosey
9. DECKER B., DAVIS B.W., RIMBAULT M., *et al.* (2015) Comparison against 186 canid whole-genome sequences reveals survival strategies of an ancient clonally transmissible canine tumor. *GenomeRes.* 25(11), 1646-1655
10. MURCHISON E.P., WEDGE D.C., ALEXANDROV L.B., *et al.* (2014) Transmissible Dog Cancer Genome Reveals the Origin and History of an Ancient Cell Lineage. *Science* 343(6169), 437-440
11. MURGIA C., PRITCHARD J.K., KIM S.Y., FASSATI A., WEISS R.A. (2006) Clonal Origin and Evolution of a Transmissible Cancer. *Cell*126(3), 477-487
12. REBBECK C.A., THOMAS R., BREEN M., LEROI A.M., BURT A. (2009) Origins and evolution of a transmissible cancer. *Evol. Int. J. Org. Evol.* 63(9), 2340-2349

13. DAS U., DAS A.K. (2000) Review of canine transmissible venereal sarcoma. *Vet. Res. Commun.* 24(8), 545-556
14. STRAKOVA A., MURCHISON E.P. (2014) The changing global distribution and prevalence of canine transmissible venereal tumour. *BMC Vet. Res.* 10, 168
15. GANGULY B., DAS U., DAS A.K. (2016) Canine transmissible venereal tumour: a review. *Vet. Comp. Oncol.* 14(1), 1-12
16. BOSCO C.M., VERVERIDIS H.N. (2004) Canine TVT – Clinical Findings, Diagnosis and Treatment. Proceedings of the 29th World Congress of the World Small Animal Veterinary Association
17. SCARPELLI K.C., VALLADÃO M.L., METZE K. (2010) Predictive factors for the regression of canine transmissible venereal tumor during vincristine therapy. *Vet. J. Lond. Engl.* 1997 183(3), 362-363
18. KARLSON A.G., MANN F.C. (1952) The Transmissible Venereal Tumor of Dogs: Observations on Forty Generations of Experimental Transfers. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 54(6), 1197-1213
19. MURCHISON E.P. (2008) Clonally transmissible cancers in dogs and Tasmanian devils. *Oncogene* 27 Suppl 2, S19-30
20. DEMONBREUN W.A., GOODPASTURE E.W. (1934) An Experimental Investigation Concerning the Nature of Contagious Lymphosarcoma of Dogs. *Am. J. Cancer* 21(2), 295-321
21. COHEN D. (1973) The biological behaviour of the transmissible venereal tumour in immunosuppressed dogs. *Eur. J. Cancer* 1965 9(4), 253-258
22. ADAMS E.W., CARTER L.P., SAPP W.J. (1968) Growth and maintenance of the canine venereal tumor in continuous culture. *Cancer Res.* 28(4), 753-757
23. AMBER E.I., ISITOR G.N., ADEYANJU J.B. (1985) Viral-like particles associated with naturally occurring transmissible venereal tumor in two dogs: preliminary report. *Am. J. Vet. Res.* 46(12), 2613-2615
24. SAPP W.J., ADAMS E.W. (1970) C-type viral particles in canine venereal tumor cell cultures. *Am. J. Vet. Res.* 31, 1321-1323
25. COCKRILL J.M., BEASLEY J.N. (1975) Ultrastructural characteristics of canine transmissible venereal tumor at various stages of growth and regression. *Am. J. Vet. Res.* 36(5), 677-681

26. HILL D.L., YANG T.J., WACHTEL A. (1984) Canine transmissible venereal sarcoma: tumor cell and infiltrating leukocyte ultrastructure at different growth stages. *Vet. Pathol.* 21(1), 39-45
27. STRAKOVA A., MURCHISON E.P. (2015) The cancer which survived: insights from the genome of an 11000 year-old cancer. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 30, 49-55
28. MOZOS E., MÉNDEZ A., GÓMEZ-VILLAMANDOS J.C., MARTÍN DE LAS MULAS J., PÉREZ J. (1996) Immunohistochemical characterization of canine transmissible venereal tumor. *Vet. Pathol.* 33(3), 257-26
29. MARCOS R., SANTOS M., MARRINHAS C., ROCHA E. (2006) Cutaneous transmissible venereal tumor without genital involvement in a prepubertal female dog. *Vet. Clin. Pathol.* 35(1), 106-10
30. MUKARATIRWA S., GRUYS E. (2003) Canine transmissible venereal tumour: cytogenetic origin, immunophenotype, and immunobiology. A review. *Vet. Q.* 25(3), 101-111
31. ADAMS E.W., SAPP W.J., CARTER L.P. (1981) Cytogenetic observations on the canine venereal tumor in long-term culture. *Cornell Vet.* 71(3), 336-346
32. HARMELIN A., PINTHUS J.H., FRIEDMANN-MORVINSKI D., KAUFMAN K., BRENNER O. (2002) Lack of MHC expression and retention of ultrastructural characteristics by xenograft transmissible venereal tumor cells in SCID mice. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 86(3-4), 245-249
33. OSHIMURA M., SASAKI M., MAKINO S. (1973) Chromosomal banding patterns in primary and transplanted venereal tumors of the dog. *J. Natl. Cancer Inst.* 51(4), 1197-1203
34. MURCHISON E.P., WEDGE D.C., ALEXANDROV L.B., *et al.* (2014) Transmissible Dog Cancer Genome Reveals the Origin and History of an Ancient Cell Lineage. *Science* 343(6169), 437-440
35. KATZIR N., RECHAVI G., COHEN J.B., *et al.* (1985) « Retroposon » insertion into the cellular oncogene c-myc in canine transmissible venereal tumor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 82(4), 1054-1058
36. CHOI Y.-K., KIM C.-J. (2002) Sequence analysis of canine LINE-1 elements and p53 gene in canine transmissible venereal tumor. *J. Vet. Sci.* 3(4), 285-292
37. KATZIR N., ARMAN E., COHEN D., GIVOL D., RECHAVI G. (1987) Common origin of transmissible venereal tumors (TVT) in dogs. *Oncogene*1(4), 445-448

38. AMARIGLIO E.N., HAKIM I., BROK-SIMONI F., *et al.* (1991) Identity of rearranged LINE/c-MYC junction sequences specific for the canine transmissible venereal tumor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 88(18), 8136-813
39. LIAO K.-W., LIN Z.-Y., PAO H.-N., *et al.* (2003b) Identification of canine transmissible venereal tumor cells using in situ polymerase chain reaction and the stable sequence of the long interspersed nuclear element. *J. Vet. Diagn. Investig. Off. Publ. Am. Assoc. Vet. Lab. Diagn. Inc*15(5), 399-406
40. SETTHAWONGSIN C., TECHANGAMSUWAN S., TANGKAWATTANA S., RUNGSIPIPAT A. (2016) Cell-based polymerase chain reaction for canine transmissible venereal tumor (CTVT) diagnosis. *J. Vet. Med. Sci.* 78(7), 1167-1173
41. MURGIA C., PRITCHARD J.K., KIM S.Y., FASSATI A., WEISS R.A. (2006) Clonal Origin and Evolution of a Transmissible Cancer. *Cell*126(3), 477-487
42. BARDELEBEN C., MOORE R.L., WAYNE R.K. (2005) A molecular phylogeny of the *Canidae* based on six nuclear loci. *Mol. Phylogenet. Evol.* 37(3), 815-831
43. REBBECK C.A., THOMAS R., BREEN M., LEROI A.M., BURT A. (2009) Origins and evolution of a transmissible cancer. *Evol. Int. J. Org. Evol.* 63(9), 2340-2349
44. DECKER B., DAVIS B.W., RIMBAULT M., *et al.* (2015) Comparison against 186 canid whole-genome sequences reveals survival strategies of an ancient clonally transmissible canine tumor. *GenomeRes.* 25(11), 1646-1655
45. SÁNCHEZ-SERVÍN A., MARTÍNEZ S., CÓRDOVA-ALARCON E., FAJARDO R. (2009) TP53 Polymorphisms allow for genetic sub-grouping of the canine transmissible venereal tumor. *J. Vet. Sci.* 10(4), 353-355
46. VÁZQUEZ-MOTA N., SIMÓN-MARTÍNEZ J., CÓRDOVA-ALARCON E., LAGUNES L., FAJARDO R. (2008) The T963C mutation of TP53 gene does not participate in the clonal origin of canine TVT. *Vet. Res. Commun.* 32(2), 187-191
47. STOCKMANN D., FERRARI H.F., ANDRADE A.L., *et al.* (2011) Canine Transmissible Venereal Tumors: Aspects Related to Programmed Cell Death. *ResearchGate*4(1)
48. THOMAS R., REBBECK C., LEROI A.M., BURT A., BREEN M. (2009) Extensive conservation of genomic imbalances in canine transmissible venereal tumors (CTVT) detected by microarray-based CGH analysis. *Chromosome Res. Int. J. Mol. Supramol. Evol. Asp. Chromosome Biol.* 17(7), 927-934
49. STRAKOVA A., MURCHISON E.P. (2014) The changing global distribution and prevalence of canine transmissible venereal tumour. *BMC Vet. Res.* 10, 168

50. MURGIA C., PRITCHARD J.K., KIM S.Y., FASSATI A., WEISS R.A. (2006) Clonal Origin and Evolution of a Transmissible Cancer. *Cell*126(3), 477-487
51. REBBECK C.A., LEROI A.M., BURT A. (2011) Mitochondrial capture by a transmissible cancer. *Science* 331(6015), 303
52. STRAKOVA A., NÍ LEATHLOBHAIR M., WANG G.-D., *et al.* (2016) Mitochondrial genetic diversity, selection and recombination in a canine transmissible cancer. *eLife*5
53. BOSCOS C.M., VERVERIDIS H.N. (2004) Canine TVT – Clinical Findings, Diagnosis and Treatment. Proceedings of the 29th World Congress of the World Small Animal Veterinary Association
54. CHU R.M., LIN C.Y., LIU C.C., *et al.* (2001a) Proliferation characteristics of canine transmissible venereal tumor. *AnticancerRes.* 21(6A), 4017-4024
55. COHEN D., STEEL G.G. (1972) Thymidine labelling studies in a transmissible venereal tumour of the dog. *Br. J. Cancer* 26(5), 413-419
56. EPSTEIN R.B., BENNETT B.T. (1974) Histocompatibility typing and course of canine venereal tumors transplanted into unmodified random dogs. *Cancer Res.* 34(4), 788-793
57. HILL D.L., YANG T.J., WACHTEL A. (1984) Canine transmissible venereal sarcoma: tumor cell and infiltrating leukocyte ultrastructure at different growth stages. *Vet. Pathol.* 21(1), 39-45
58. MURCHISON E.P. (2008) Clonally transmissible cancers in dogs and Tasmanian devils. *Oncogene*27 Suppl 2, S19-30
59. OSTRANDER E.A., DAVIS B.W., OSTRANDER G.K. (2016) Transmissible Tumors: Breaking the Cancer Paradigm. *Trends Genet. TIG* 32(1), 1-15
60. STRAKOVA A., MURCHISON E.P. (2014) The changing global distribution and prevalence of canine transmissible venereal tumour. *BMC Vet. Res.* 10, 168
61. ALBANESE F., POLI A., MILLANTA F., ABRAMO F. (2002) Primary cutaneous extragenital canine transmissible venereal tumour with *Leishmania*-laden neoplastic cells: a further suggestion of histiocytic origin? *Vet. Dermatol.* 13(5), 243-246
62. DAS U., DAS A.K. (2000) Review of canine transmissible venereal sarcoma. *Vet. Res. Commun.* 24(8), 545-556
63. GANGULY B., DAS U., DAS A.K. (2016) Canine transmissible venereal tumour: a review. *Vet. Comp. Oncol.* 14(1), 1-12

64. DO AMARAL A.D., BASSANI-SILVA D., FERREIRA I., *et al.* (2007) Cytomorphological characterization of transmissible canine venereal tumor. *Rev. Port. Cienc. Vet.* 102(563-564), 253-260
65. DUNCAN J.R., PRASSE K.W. (1979) Cytology of canine cutaneous round cell tumors. Mast cell tumor, histiocytoma, lymphosarcoma and transmissible venereal tumor. *Vet. Pathol.* 16(6), 673-679
66. MUKARATIRWA S., CHIMONYO M., OBWOLO M., GRUYS E., NEDERBRAGT H. (2004) Stromal cells and extracellular matrix components in spontaneous canine transmissible venereal tumour at different stages of growth. *Histol. Histopathol.* 19(4), 1117-1123
67. MARCHAL T., CHABANNE L., KAPLANSKI C., RIGAL D., MAGNOL J.P. (1997) Immunophenotype of the canine transmissible venereal tumour. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 57(1-2), 1-11
68. CANGUL T. (2001) Improved classification, diagnosis and prognosis of canine round cell tumours. *In Veterinary Sciences Tomorrow.*
69. MOZOS E., MÉNDEZ A., GÓMEZ-VILLAMANDOS J.C., MARTÍN DE LAS MULAS J., PÉREZ J. (1996) Immunohistochemical characterization of canine transmissible venereal tumor. *Vet. Pathol.* 33(3), 257-263
70. MUKARATIRWA S., GRUYS E. (2003) Canine transmissible venereal tumour: cytogenetic origin, immunophenotype, and immunobiology. A review. *Vet. Q.* 25(3), 101-111
71. MOZOS E., MÉNDEZ A., GÓMEZ-VILLAMANDOS J.C., MARTÍN DE LAS MULAS J., PÉREZ J. (1996) Immunohistochemical characterization of canine transmissible venereal tumor. *Vet. Pathol.* 33(3), 257-263
72. ALBANESE F., POLI A., MILLANTA F., ABRAMO F. (2002) Primary cutaneous extragenital canine transmissible venereal tumour with *Leishmania*-laden neoplastic cells: a further suggestion of histiocytic origin? *Vet. Dermatol.* 13(5), 243-246
73. CATONE G., MARINO G., POGLAYEN G., *et al.* (2003) Canine transmissible venereal tumour parasitized by *Leishmaniainfantum*. *Vet. Res. Commun.* 27(7), 549-553
74. KEGLER K., HABIERSKI A., HAHN K., *et al.* (2013) Vaginal canine transmissible venereal tumour associated with intra-tumoural *Leishmania spp.* amastigotes in an asymptomatic female dog. *J. Comp. Pathol.* 149(2-3), 156-161

75. MARINO G., GAGLIO G., ZANGHÌ A. (2012) Clinicopathological study of canine transmissible venereal tumour in leishmaniotic dogs. *J. Small Anim. Pract.* 53(6), 323-327
76. TREVIZAN J.T., CARREIRA J.T., SOUZA N.C., *et al.* (2012) Disseminated transmissible venereal tumour associated with Leishmaniasis in a dog. *Reprod. Domest. Anim. Zuchthyg.* 47Suppl 6, 356-358
77. KENNEDY J.R., YANG T.J., ALLEN P.L. (1977) Canine transmissible venereal sarcoma: electron microscopic changes with time after transplantation. *Br. J. Cancer* 36(3), 375-385
78. YANG T.J., PALKER T.J., HARDING M.W. (1991) Tumor size, leukocyte adherence inhibition and serum levels of tumor antigen in dogs with the canine transmissible venereal sarcoma. *Cancer Immunol. Immunother. CII* 33(4), 255-262
79. FENTON M.A., YANG T. (1988) Role of Humoral Immunity in Progressive and Regressive and Metastatic Growth of the Canine Transmissible Venereal Sarcoma. *Oncology* 45(3), 210-213
80. LIAO K.-W., HUNG S.-W., HSIAO Y.-W., BENNETT M., CHU R.-M. (2003a) Canine transmissible venereal tumor cell depletion of B lymphocytes: molecule(s) specifically toxic for B cells. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 92(3-4), 149-162
81. KELLEY J., WALTER L., TROWSDALE J. (2005) Comparative genomics of major histocompatibility complexes. *Immunogenetics* 56(10), 683-695
82. BELOV K. (2011) The role of the Major Histocompatibility Complex in the spread of contagious cancers. *Mamm. Genome Off. J. Int. Mamm. Genome Soc.* 22(1-2), 83-90
83. COHEN D., SHALEV A., KRUP M. (1984) Lack of beta 2-microglobulin on the surface of canine transmissible venereal tumor cells. *J. Natl. Cancer Inst.* 72(2), 395-401
84. YANG T.J. (1987) Parvovirus-induced regression of canine transmissible venereal sarcoma. *Am. J. Vet. Res.* 48(5), 799-800
85. YANG T.J., CHANDLER J.P., DUNNE-ANWAY S. (1987) Growth stage dependent expression of MHC antigens on the canine transmissible venereal sarcoma. *Br. J. Cancer* 55(2), 131-134
86. HARMELIN A., PINTHUS J.H., FRIEDMANN-MORVINSKI D., KAUFMAN K., BRENNER O. (2002) Lack of MHC expression and retention of ultrastructural characteristics by xenograft transmissible venereal tumor cells in SCID mice. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 86(3-4), 245-249

87. HSIAO Y.-W., LIAO K.-W., HUNG S.-W., CHU R.-M. (2002) Effect of tumor infiltrating lymphocytes on the expression of MHC molecules in canine transmissible venereal tumor cells. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 87(1-2), 19-27
88. LIU C.-C., WANG Y.-S., LIN C.-Y., *et al.* (2008) Transient downregulation of monocyte-derived dendritic-cell differentiation, function, and survival during tumoral progression and regression in an in vivo canine model of transmissible venereal tumor. *Cancer Immunol. Immunother.* 57(4), 479-491
89. HSIAO Y.-W., LIAO K.-W., HUNG S.-W., CHU R.-M. (2004) Tumor-Infiltrating Lymphocyte Secretion of IL-6 Antagonizes Tumor-Derived TGF- β 1 and Restores the Lymphokine-Activated Killing Activity. *J. Immunol.* 172(3), 1508-1514
90. STEPHEN B., HAJJAR J. (2017) Overview of Basic Immunology for Clinical Investigators. *Adv. Exp. Med. Biol.* 995, 1-31
91. HSIAO Y.-W., LIAO K.-W., CHUNG T.-F., *et al.* (2008) Interactions of host IL-6 and IFN-gamma and cancer-derived TGF-beta1 on MHC molecule expression during tumor spontaneous regression. *Cancer Immunol. Immunother. CII* 57(7), 1091-1104
92. HSIAO Y.-W., LIAO K.-W., HUNG S.-W., CHU R.-M. (2002) Effect of tumor infiltrating lymphocytes on the expression of MHC molecules in canine transmissible venereal tumor cells. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 87(1-2), 19-27
93. HSIAO Y.-W., LIAO K.-W., HUNG S.-W., CHU R.-M. (2004) Tumor-Infiltrating Lymphocyte Secretion of IL-6 Antagonizes Tumor-Derived TGF- β 1 and Restores the Lymphokine-Activated Killing Activity. *J. Immunol.* 172(3), 1508-1514
94. GONZALEZ C.M., GRIFFEY S.M., NAYDAN D.K., *et al.* (2000) Canine transmissible venereal tumour: a morphological and immunohistochemical study of 11 tumours in growth phase and during regression after chemotherapy. *J. Comp. Pathol.* 122(4), 241-248
95. MUKARATIRWA S., CHIWOME T., CHITANGA S., BHEBHE E. (2006) Canine transmissible venereal tumour: assessment of mast cell numbers as indicators of the growth phase. *Vet. Res. Commun.* 30(6), 613-621
96. CHIANG H.-C., LIAO A.T.-C., JAN T.-R., *et al.* (2013) Gene-expression profiling to identify genes related to spontaneous tumor regression in a canine cancer model. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 151(3-4), 207-216
97. DE BRITO C.P., DE OLIVEIRA C.M., SOARES F.A., FAUSTINO M., DE OLIVEIRA C.A. (2006) Immunohistochemical determination of estrogen receptor-alpha in vaginal and tumor tissues of healthy and TVT-affected bitches and their relation to serum

- concentrations of estradiol-17beta and progesterone. *Theriogenology*66(6-7), 1587-1592
98. COHEN D. (1985) The canine transmissible venereal tumor: a unique result of tumor progression. *Adv. Cancer Res.* 43, 75-112
99. MURCHISON E.P. (2008) Clonally transmissible cancers in dogs and Tasmanian devils. *Oncogene* 27 Suppl 2, S19-30
100. FUJINAGA T., YAMASHITA M., YOSHIDA M.C., *et al.* (1989a) Chromosome analysis of canine transmissible sarcoma cells. *Zentralbl. Veterinarmed. A* 36(7), 481-489
101. FUJINAGA T., YAMASHITA M., YOSHIDA M.C., *et al.* (1989b) The banding patterns of normal canine chromosomes. *Nihon JuigakuZasshiJpn. J. Vet. Sci.* 51(2), 294-299
102. CASTRO K.F., STRAKOVA A., TINUCCI-COSTA M., MURCHISON E.P. (2016) Evaluation of a genetic assay for canine transmissible venereal tumour diagnosis in Brazil. *Vet. Comp. Oncol*
103. PALKER T.J., YANG T.J. (1981) Identification and physicochemical characterization of a tumor-associated antigen from canine transmissible venereal sarcoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 66(4), 779-787
104. CHU R.M., SUN T.J., YANG H.Y., *et al.* (2001b) Heat shock proteins in canine transmissible venereal tumor. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 82(1-2), 9-21
105. VOORHEES W.D., BABBS C.F. (1982) Hydralazine-enhanced selective heating of transmissible venereal tumor implants in dogs. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 18(10), 1027-1033
106. BADYLAK S.F., BABBS C.F., SKOJAC T.M., VOORHEES W.D., RICHARDSON R.C. (1985) Hyperthermia-induced vascular injury in normal and neoplastic tissue. *Cancer* 56(5), 991-1000
107. HAZLE J.D., DIEDERICH C.J., KANGASNIEMI M., *et al.* (2002) MRI-guided thermal therapy of transplanted tumors in the canine prostate using a directional transurethral ultrasound applicator. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* 15(4), 409-417
108. SCHWARTZ J.A., SHETTY A.M., PRICE R.E., *et al.* (2009) Feasibility study of particle-assisted laser ablation of brain tumors in orthotopic canine model. *Cancer Res.* 69(4), 1659-1667
109. PANCHBHAI V.S., KARPE A.G., KULKARNI G.B., KULKARNI P.E. (1990) Use of autogenous vaccine in transmissible canine venereal tumour. *Indian Vet. J.* 67(10), 983-984

110. HESS A.D., CATCHATOURIAN R., ZANDER A.R., EPSTEIN R.B. (1977) Intralesional Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy of canine venereal tumors. *Cancer Res.* 37(11), 3990-3994
111. MUKARATIRWA S., CHITANGA S., CHIMATIRA T., *et al.* (2009) Combination therapy using intratumoral bacillus Calmette-Guerin (BCG) and vincristine in dogs with transmissible venereal tumours: therapeutic efficacy and histological changes. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 80(2), 92-96
112. YANG T.J. (1987) Parvovirus-induced regression of canine transmissible venereal sarcoma. *Am. J. Vet. Res.* 48(5), 799-800
113. CHOU P.-C., CHUANG T.-F., JAN T.-R., *et al.* (2009) Effects of immunotherapy of IL-6 and IL-15 plasmids on transmissible venereal tumor in beagles. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 130(1-2), 25-34
114. LIN C.-Y., CHUANG T.-F., LIAO K.-W., *et al.* (2008) Combined immunogene therapy of IL-6 and IL-15 enhances anti-tumor activity through augmented NK cytotoxicity. *Cancer Lett.* 272(2), 285-295
115. CHUANG T.-F., LEE S.-C., LIAO K.-W., *et al.* (2009) Electroporation-mediated IL-12 gene therapy in a transplantable canine cancer model. *Int. J. Cancer* 125(3), 698-707
116. OTTER W.D., CADÉE J., GAVHUMENDE R., *et al.* (1999) Effective cancer therapy with a single injection of interleukin-2 at the site of the tumour. *Cancer Immunol. Immunother. Cll* 48(7), 133 ,419-420
117. PAI C.-C., KUO T.-F., MAO S.J.T., *et al.* (2011) Immunopathogenic behaviors of canine transmissible venereal tumor in dogs following an immunotherapy using dendritic/tumor cell hybrid. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 139(2-4), 187-199
118. YU W.-Y., CHUANG T.-F., GUICHARD C., *et al.* (2011) Chicken HSP70 DNA vaccine inhibits tumor growth in a canine cancer model. *Vaccine* 29(18), 3489-3500
119. SCARPELLI K.C., VALLADÃO M.L., METZE K. (2010) Predictive factors for the regression of canine transmissible venereal tumor during vincristine therapy. *Vet. J. Lond. Engl.* 1997 183(3), 362-363
120. STETTNER N., BRENNER O., EILAM R., HARMELIN A. (2005) Pegylated liposomal doxorubicin as a chemotherapeutic agent for treatment of canine transmissible venereal tumor in murine models. *J. Vet. Med. Sci.* 67(11), 1133-1139
121. VILENSKY J., KOUDINOVA N.V., HARMELIN A., SCHERZ A., SALOMON Y. (2005) Vascular-targeted photodynamic therapy (VTP) of a canine-transmissible venereal

tumour in a murine model with Pd-bacteriopheophorbide (WST09). *Vet. Comp. Oncol.*
3(4), 182-193

Résumé :

La tumeur vénérienne transmissible canine est la plus ancienne lignée cellulaire connue. Elle circule au sein de l'espèce canine (*Canis lupus familiaris*) depuis plusieurs milliers d'années et dans le monde entier. La transmission intervient majoritairement lors de l'accouplement. Cette tumeur, d'origine histiocytaire supposée, affecte donc en premier lieu les organes génitaux des deux sexes.

Dans ce cas , divers mécanismes d'échappement des tumeurs aux défenses immunitaires de l'hôte permettent la colonisation de nouveaux hôtes. Dans le cadre de la tumeur vénérienne transmissible, des signaux paracrines et autocrines permettent le passage d'une phase de progression de la tumeur à une phase de régression jusqu'à une possible guérison, en modulant l'expression du complexe majeure d'histocompatibilité (CMH).permettant la progression de la tumeur au sein d'un nouvel individu jusqu'à sa mort. Concernant les néoplasies disséminées des bivalves, un système de reconnaissance immunitaire de type CMH semble impliqué dans la progression de la maladie et dans l'infection de nouveaux individus, avec parfois des transmissions interspécifiques. Les micro- et macro-environnements tumoraux jouent donc un rôle prépondérant dans le développement de ces tumeurs transmissibles qui constituent des modèles originaux d'étude du cancer.

Ce travail de synthèse présente la tumeur et discute de leur similitude et différence.

Mots clés : TUMEUR / NÉOPLASIE / CANCER / MALADIE VÉNÉRIENNE /SARCOME DE STICKER / CELLULE DE SCHWANN / TUMEUR FACIALE / MALADIE TRANSMISSIBLE / CHIEN / BIVALVE / DIABLE DE TASMANIE

Summary :

Canine venereal transmissible tumour is the most ancient known cell lineage and has been spreading among dogs (*Canis lupus familiaris*) all around the world for thousands of years. Transmission mainly occurs during mating. As a consequence, this tumour of presumed histiocytic origin primarily affects genitals of both males and females.

In these tumour, several mechanisms are involved in the escape from the host immune system. In canine venereal transmissible tumour, paracrine and autocrine signalling are involved, early in progression and later in regression of the tumour, by acting on the expression of the major histocompatibility complex (MHC).

This review presents the transmissible tumours and then discusses about their similarities and differences

Keywords: TUMOUR / NEOPLASIA / CANCER / VENEREAL DISEASE / STICKER SARCOMA / SCHWANN CELL / FACIAL TUMOUR / TRANSMISSIBLE DISEASE / DOG / BIVALVE MOLLUSC / TASMANIAN DEVIL

Les annexes

Numéro de la fiche 3321 **Médecin consultant Dr**

Institut des sciences vétérinaires de Tiaret, Service de pathologies des carnivores

Fiche de consultation espèce canine et féline

Date Le 02/12/2022 Enseignant consultant Dr **PACHA**

Nom: Lyst **Age:** 4 ans et 3 mois **Propriétaire:** **SMMA** / Tel: 05 42 77 03 00

Espèce: canin **Sexe:** ♂ **Vaccination:** oui non

Race: steph **Robe:** noir s.p. **Régulière** **irrégulière**

Motif de la consultation: concomitant vaginal (1 An - 5 mgs)

Moment d'apparition et Anamnèse générale:

Antécédents médicaux:

Etat général: réactif / peu réactif / prostré / comateux

Score corporel: cachexie / maigre / bon / en surpoids / très obèse

Peau et pelage: propre / sale / luisant / terne / poils cassants / alopecie

Muqueuses oculaires: **Muqueuse buccale:**

Température: 38.8 °C **F. cardiaque:** b/min

F. respiratoire: mv/mn

appétit: Conservé inappétence Anorexie

prise d'eau: normale Polydipsie Absente

défécation: nature des MF: Liquide Pâteuse solide

couleur: / Constipation dyschésie

vomissement: présent absent fréquent rare

(nature couleur)

miction: normale / polyurie / pollakiurie / oligurie

/anurie (couleur de l'urine)

écoulement nasal: unilatéral bilatéral nature

couleur / écoulement oculaire: unilatéral bilatéral

nature couleur

Sys Respiratoire: RAS

Sys cardio-vasculaire: R. R. régulier

Sys Digestif: RAS - vomissements fréquents (den + P4)

Sys Urinaire: globe vésical avec sensation de distension

Sys Nerveux: RAS

Sys Locomoteur: RAS (exacerbation de l'age)

Cell et Vision: RAS (Mydriase pol.)

Oreille et Audition: RAS

Ganglions explorables: hypertrophie des popliteux

Appareil Génital: Aspect hétérogène de l'utérus à l'ectoplasie + Tumeur vaginale (Fibrosarcome - de l'ovaire) et une calcification inférieure

Annexe01 : fiche de consultation I

Numéro de la fiche :

Médecin consultant Dr

Diagnostic Clinique : *Tumeur vaginale (leiosarcome Avec Extension au Niveau utérin) Aspect Echographique de l'utérus hétérogène*

Pronostic : Favorable réservé Sombre

Nature du Traitement : suivi médical / chirurgical / réanimation

Molécules utilisées	Doses	Voie d'administration
<i>Azi</i>	<i>1cc</i>	<i>SC</i>
<i>Amoxic</i>	<i>3cc</i>	<i>SC</i>
<i>Nutri B</i>	<i>3cc</i>	<i>SC</i>

Lésions cutanées

Lésions primaires : macule / papule / plaque / nodule / tumeur / vésicule / pustule / kyste

Lésions secondaires : Erythème / hyperkératose / squames / alopecie / croutes / comédons / érosions / ulcère / fistule / excoriation / cicatrice / fissure / hyperpigmentation

hypo pigmentation / lichénification

DIAGNOSTIC DES AFFECTIONS DERMATOLOGIQUES

Traitement : molécule _____ posologie _____ voie d'administration _____

Rendez-vous prévu le :
à

INSTITUT DES SCIENCES VÉTÉRINAIRE
PRÉSENTATION DES RÉSULTATS MYTHIC18

Nom : 1	ID Patient : 2
Commentaires :	Id Passage : 00005
	Type : CHIEN

ID Operateur : 123

Date : 20/02/2020 11:53:16 Seq# : 00011

Resultat	Alarmer	Unité	Limites
GB 1.8	L	10 ³ /µl	5.0 / 17.0
LYH 0.2	L	10 ³ /µl	1.0 / 4.0
HGN 0.2		10 ³ /µl	0.1 / 1.3
GRH 1.4	H	10 ³ /µl	0.0 / 0.0
LYH% 0.4	H	%	0.0 / 0.0
HGN% 7.7	H	%	0.0 / 0.0
GRH% 66.9	H	%	0.0 / 0.0
GR 2.20	L	10 ⁶ /µl	5.30 / 8.30
HB 4.8	L	g/dl	12.0 / 19.0
HT 15.0	H	%	0.4 / 0.5
UGH 68.2		µm ³	60.0 / 77.0
TGMH 21.8		pg	19.5 / 24.5
CCMH 32.0		g/dl	32.0 / 36.0
IDR 14.4	H	%	0.0 / 0.0
IDR-SD 40.3	H	µm ³	0.0 / 0.0
PLA 455		10 ³ /µl	100 / 500
UNP 7.0	H	µm ³	0.0 / 0.0
THT 0.319	H	%	0.000 / 0.000
TDP 13.1	H	%	0.0 / 0.0



LEUCOPENIE LYMPHOCYTOSE MONOCYTOSE GRANULOCYTOSE
ANEMIE MICROCYTE ANISOCYTOSE
MACRO PLAQUETTE

Neutro	1236	300 - 1500 /mm ³
Eosino	72	100 - 1260 /mm ³
Basoph	0	0 /mm ³
Lympho	250	1000 - 4800 /mm ³
Monoc	170	150 - 1350 /mm ³

Commentaires :

① - Leucopénie très importante caractérisée par une forte diminution des neutrophiles et des lymphocytes impliquant la présence d'un phénomène inflammatoire suite à l'infection sévère (virale ou bactérienne) éventuellement.

- Anémie normocytaire, normochrome, très sévère pouvant être due à des hémorragies ou encore due à un processus tumoral. L'anémie est de type régénératif.

② Le frottis vaginal n'a présenté aucun signe d'infiltrat inflammatoire. Par conséquent, les signes de malignité sont absents.