

REPUBLIQUE ALGERIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ IBN KHALDOUN DE TIARET
INSTITUT DES SCIENCES VÉTÉRINAIRES**



**Mémoire de fin d'études
en vue de l'obtention du diplôme de docteur vétérinaire**

THÈME :

**La virothérapie oncolytique chez les animaux domestiques
« carnivores »**

Présenté par :

Benouadah Sara Nesrine

Encadré par :

Moussa Ahmed

Année universitaire : 2018 – 2019

Dédicaces

À ma chère maman

Vous êtes un grand exemple de sacrifice et l'idéale mère de famille qui s'est dévouée continuellement. Vous m'avez entourée d'une grande affection et toujours d'un grand support dans les moments les plus difficiles. Aujourd'hui à travers ce modeste travail, je vous témoigne une profonde et éternelle reconnaissance. Aujourd'hui, votre réussite s'exprime à travers moi, merci pour vos conseils très pertinents. Je vous remercie pour votre soutien inconditionnel et votre affection toujours renouvelée. Vous avez fait preuve de beaucoup de patience. Il en aura fallu pour boucler ces études de médecine. Il est temps de vous dire tout mon amour, toute ma tendresse et toute mon affection. Que ce travail soit un hommage aux énormes sacrifices que vous vous êtes imposés afin d'assurer mon bien être. Puisse ce jour être la récompense de tous vos efforts et l'exaucement de vos prières tant formulées.

À mon cher papa Mohamed

Aucune dédicace ne saurait traduire la profondeur des sentiments d'affection, d'estime et de respect envers un être cher. Puisse ton existence, pleine de droiture, de franchise et de sagesse me servir d'exemple dans l'exercice de ma profession. Je vous remercie pour l'apprentissage de l'autonomie et de la liberté de choix que vous m'avez accordé. Trouve ici l'expression de tout mon amour. Ce modeste travail paraît bien dérisoire pour traduire mon amour envers un père si merveilleux

À ma chère petite sœur Fayrouz

Tu es ma meilleure amie qui m'accepte comme je suis. À chaque fois que je te vois mon cœur est rempli de joie. Avec toi je n'ai pas peur d'être moi-même, avec toi je ne ressens aucune gêne. Tu es la personne à qui je peux me confier car je sais qu'avec toi mes secrets sont en sécurité et que jamais ils ne seront dévoilés.

À mon grand frère Nadir

Il n'est de mots susceptibles d'exprimer toute ma gratitude et mon affection. Ta bonté, ta générosité, sont sans limites, ton grand cœur, tes encouragements ont été pour moi d'un grand soutien moral

Remerciements

À mon directeur de thèse

Mr Moussa Ahmed

Je tiens à vous remercier infiniment de m'avoir fait confiance pour l'élaboration de ce travail. Vous m'avez prodigué tant de précieux conseils et directives, et ce malgré vos innombrables tâches, je vous suis très reconnaissant. J'ai été marqué et touché profondément par vos qualités humaines et personnelles, votre dynamisme et votre modestie qui n'ont d'égal que votre compétence professionnelle. Puisse ce travail être pour moi l'occasion de vous exprimer ma gratitude et mon dévouement.

Un grand merci aussi à toute l'équipe de la clinique des pathologies des carnivores pour m'avoir ouvert les portes de la clinique.

À tous mes Ami(e)s

L'amitié c'est une main qui vous tient dans la douleur et le désarroi. C'est une oreille qui écoute tantôt votre peine tantôt votre joie. C'est un regard qui voit jusqu'au plus profond de votre âme sans jamais se faire juge. C'est un cœur qui s'ouvre sans jamais se fermer... comme un refuge. Qu'Allah bénisse notre amitié et la fleurisse à jamais.

Grand merci pour votre amitié Kawthar Keltoum Bouabdelli et Bosri

Sara et Benfarhet Amel

SOMMAIRE

SOMMAIRE	I
Table des abréviations :	III
Liste des figures :	IV
Introduction	2

Chapitre I Généralités sur le cancer.

I-Les tumeurs ne sont pas toutes cancéreuses :	4
A. TUMEURS BENIGNES ET MALIGNES	4
a-1-Tumeurs bénignes.....	4
a-2- Tumeurs malignes :	5
B-État précancéreux :	5
B-1Hyperplasie :	6
B-2 Atypie.....	6
B-3 Métaplasie	6
B-4 Dysplasie :.....	6
II-Particularité de la cellule cancéreuse :.....	7
1-L' autosuffisance pour les signaux de croissance	8
2- Perte de sensibilité aux signaux inhibiteurs de la croissance :	8
3- L'échappement à l'apoptose.....	9
4-Potentiel de réplication illimité :	9
5-Angiogenèse tumorale :.....	9
6-Capacité d'invasion des tissus et de métastases :.....	9
III-Classification des tumeurs :	10
1-Lymphomes.....	10
1-1Etiologie.....	10
2-Tumeurs mammaires	10
2-1 Zoom sur le carcinome inflammatoire :	11
2-2 Les tumeurs mammaires bénignes.....	11
3-Les leucémies chez le chien et le chat :.....	12
3-1Classification des leucémies :.....	12
3-2 Caractères communs à toutes les leucémies :	13
3-3Etiologie des leucémies :	13
4-Fibrosarcome (chez le chat) :	14

4-1 Etiologie.....	14
5-Carcinome épidermoïde chez le chien et le chat :	14
5-1 L'âge :	15
5-2 Race et robe :	15
5-2-1 Le carcinome épidermoïde invasif :	15
5-2-2 Le carcinome épidermoïde multicentrique in situ.....	15
5-3 Localisation cutanée	15
6-Tumeurs testiculaires chez le chien :	16
6-1 Sarcome de sticker chez le chien	17

CHAPITRE II La virothérapie oncolytique

I-La virothérapie oncolytique.....	19
1-Les virus oncolytiques s'annoncent prometteurs comme traitement contre le cancer :....	19
2-Essais cliniques sur les virus oncolytiques :	20
II-virus potentiellement utilisables dans la lutte contre le cancer :	20
A. Virus naturellement oncolytiques.....	20
a.1. Parvoviridae	20
a-2 Reoviridae:	21
a-3 Rhabdoviridae:	23
a-4 Paramyxoviridae:	24
B. Virus génétiquement modifiés:	26
B.1-Adénoviridae:	26
B.2 Herpesviridae	27
B.3 Rétroviridae:	29
III. Mécanisme d'action des virus oncolytiques	30
1-Exprimer les transgènes thérapeutiques	31
2-Détruire le système vasculaire tumoral :	33
3-Activation immunitaire	34
Conclusion:	37
Références :	39

Table des abréviations :

ADN : acide désoxyribonucléique

ARN : acide ribonucléique

ARNm : ARN messenger

CAR : récepteur Coxsackie adénovirus

CREB : *C-AMP Response Element-binding protein*

TGF α : *Tumor Growth Factor α*

RAS/MAPK : *Mitogen Activated Protein Kinases*

TERT : *Telomerase reverse transcriptase*

5-FC : *5- fluorocytosine*

MDSC : *Myeloid-derived suppressor cells*

5-FU : *fluorouracile*

MV-NIS : *oncolytic Measles virus encoding the humain thyroidal sodium iodide symporter*

GM-CSF : *facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages*

IL12 : *interleukine 12*

CTLA-4 : *cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4*

VEGF : *facteur de croissance de l'endothélium vasculaire*

VEGFR : *Vascular endothelium growth facteur receptor*

TEP : *tomographie par émission de positons*

NIS : *Iode Sodium Symporter*

PD-1 : *Programmed cell death 1*

BITE : *bispecific T cell-engaging*

PAMP : *Pathogen Associated Molecular Patterns*

DAMP : *Damage Associated Molecular Pattern molécules*

CAR-T : *Recepteur antigénique chimérique*

Liste des figures :

Figure 1 Tumeur bénigne : Adénome de la thyroïde	5
Figure 2 Propriétés responsables du caractère malin des cellules cancéreuses.....	8
Figure 3 histologie des cellules tumorales testiculaire chez un chien	17
Figure 4 : principe de la virothérapie oncolytique	19
Figure 5 Cycle réplcatif du réovirus.....	22
Figure 6 : Les propriétés de bases des paramyxovirus.....	25
Figure 7 Le mécanisme d'action du virus oncolytique (ov).....	30

INTRODUCTION

Introduction

Introduction

Il y a quelques siècles (voire quelques dizaines d'années), la plupart des gens mouraient relativement jeunes, de tuberculose, grippe espagnole, ou autres maladies infectieuses. Les progrès de l'hygiène et de la médecine ayant fait reculer les "microbes" et considérablement allongé la durée de la vie, les cancers et les maladies cardio-vasculaires, qui n'avaient pas le temps de se développer lorsque nous mourions à quarante ans, sont devenus aujourd'hui les principales causes de mortalité.

L'évolution est la même chez nos animaux de compagnie : le chien de ferme qui arrivait difficilement à l'âge de trois ou quatre ans, s'il avait eu la chance d'échapper à la maladie de Carré avant six mois, avait peu de chances de développer une tumeur. Nos chiens d'aujourd'hui, qui vivent majoritairement à l'intérieur des maisons, et sont le plus souvent vaccinés et bien nourris, atteignent des âges vénérables (quatorze ou quinze ans, couramment), qui laissent tout le temps aux maladies cancéreuses ou dégénératives (cardiaques ou rénales notamment), de se développer. Le cancer est aujourd'hui la première cause de mortalité chez le chien et en seconde place après l'insuffisance rénale chez le chat.[1]



Chapitre I

Généralités sur le cancer.

I-Les tumeurs ne sont pas toutes cancéreuses :

Il peut y avoir confusion parce que les mots « tumeur » et « cancer » sont souvent considérés comme synonymes. Mais une tumeur n'est pas nécessairement un cancer. La tumeur se définit comme une « augmentation d'une partie du corps, souvent sans inflammation, causée par une croissance anormale des tissus, bénigne ou maligne ». On peut aussi la définir comme une « masse » ou un « oedème » de tout type. Ainsi selon cette définition, un amas de pus peut être une tumeur.

Les tumeurs ne sont pas toutes cancéreuses, mais un cancer est un type de tumeur particulièrement dangereux [2].

A. TUMEURS BENIGNES ET MALIGNES

Contrairement aux tumeurs bénignes, les tumeurs malignes aboutissent spontanément à la mort du patient. Cette distinction importante sur le plan évolutif est fortement corrélée à des critères macroscopiques et histologiques.

a-1-Tumeurs bénignes :

Caractères évolutifs Les tumeurs bénignes se développent localement et restent cantonnées au tissu dans lequel elles ont pris naissance. Leur croissance est lente. Toutefois, elles peuvent atteindre un volume et un poids importants. Elles ne récidivent pas après ablation chirurgicale, à condition que l'exérèse soit complète. Ces tumeurs ne métastasent jamais. Leur évolution est généralement favorable. Toutefois, dans certains cas, elles peuvent être la cause de complications graves voire mortelles, en raison de leur siège ou de désordres métaboliques.

Caractères macroscopiques Il s'agit de tumeurs circonscrites, bien limitées, nettement séparées des tissus avoisinants, parfois même entourées par une capsule (coque faite de tissu conjonctif). Cette limitation explique la facilité de l'exérèse chirurgicale et la possibilité d'une exérèse limitée à la seule tumeur (ex : adénofibrome du sein, léiomyome de l'utérus). **Caractères histologiques** Le tissu tumoral reproduit de très près la structure du tissu initial (tumeur différenciée). Les cellules ont une morphologie normale et ne présentent aucun caractère de malignité

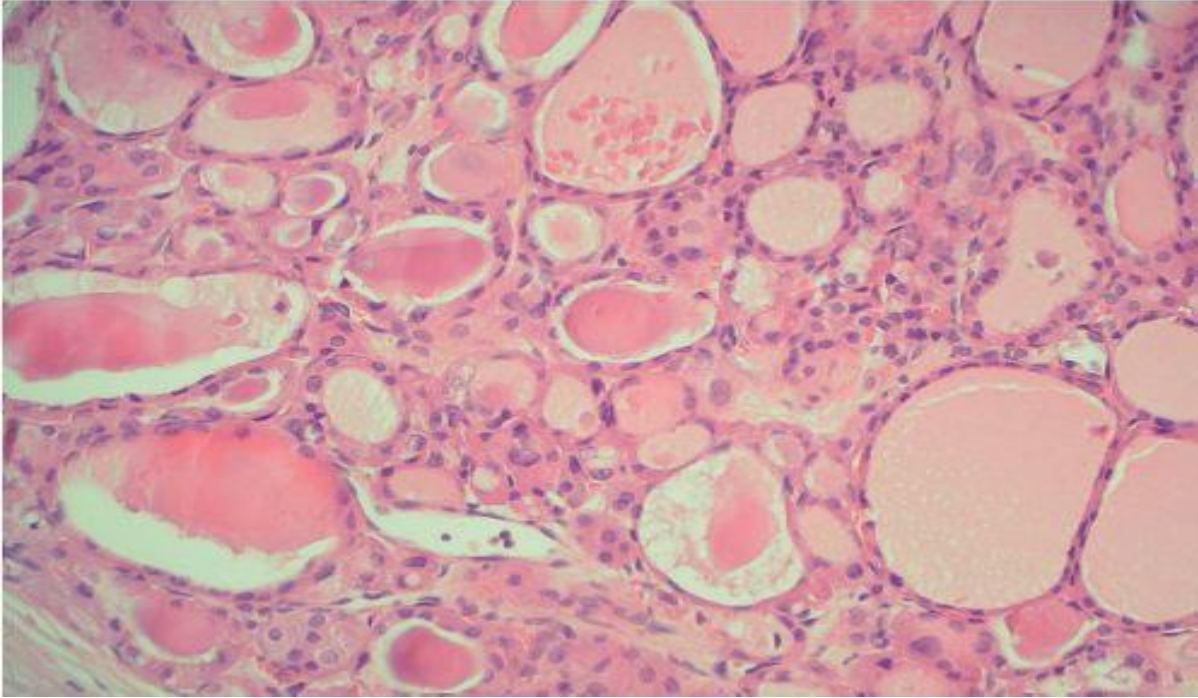


Figure 1 Tumeur bénigne : Adénome de la thyroïde

(http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_7/site/html/4.html)

a-2- Tumeurs malignes :

Le cancer peut prendre naissance dans n'importe quelle partie du corps. Quand les cellules cancéreuses forment une masse, on dit que la tumeur est cancéreuse. La tumeur est cancéreuse quand :

- elle envahit les tissus voisins;
- certaines cellules peuvent s'en détacher et circuler dans le sang ou le système lymphatique pour se propager aux ganglions lymphatiques et à des parties du corps éloignées.

Un cancer qui se propage à partir du premier lieu où il a pris naissance (tumeur primitive) jusqu'à une nouvelle partie du corps est appelé cancer métastatique. Quand les cellules cancéreuses se propagent et forment une nouvelle tumeur, on parle de métastases.

B-État précancéreux :

Les cellules précancéreuses sont anormales et elles peuvent se transformer en cancer si on ne les traite pas. Certaines de ces cellules présentent de légers changements susceptibles de disparaître sans traitement. Mais il y a des cellules précancéreuses qui transmettent des changements génétiques et qui deviennent ainsi graduellement de plus en plus anormales en se

divisant jusqu'à ce qu'elles se transforment en cellules cancéreuses. Cela peut prendre beaucoup de temps avant qu'un état précancéreux devienne un cancer.

Les changements précancéreux peuvent varier de légers à graves. Il existe différentes façons de décrire les changements précancéreux selon qu'ils sont légers ou graves.

B-1 Hyperplasie :

Signifie que les cellules anormales se divisent et augmentent en nombre plus rapidement qu'à la normale. Les cellules semblent normales au microscope, mais il y a plus de cellules qu'à l'habitude. Certains types d'hyperplasie sont précancéreux, mais la plupart ne le sont pas.

B-2 Atypie :

Signifie que les cellules sont légèrement anormales, ou atypiques. Il arrive que l'atypie soit causée par la guérison et l'inflammation, mais certains types d'atypie sont précancéreux.

B-3 Métaplasie :

Signifie qu'un changement a été subi par les types de cellules qu'on trouve normalement dans cette région du corps. Les cellules semblent normales, mais elles ne sont pas le type de cellules qu'on observe habituellement dans ce tissu ou cette région. La plupart des types de métaplasie ne sont pas précancéreux, mais certains le sont.

B-4 Dysplasie :

Signifie que les cellules sont anormales, qu'il y a plus de cellules qu'à l'habitude, que les cellules se développent plus vite que normalement et qu'elles ne sont pas disposées comme des cellules normales. La dysplasie est un état précancéreux.

Le **carcinome in situ** est le type le plus grave de changement précancéreux. Les cellules sont très anormales, mais elles n'ont pas envahi le tissu voisin. D'habitude, on traite le carcinome in situ puisqu'il risque fortement de se transformer en cancer.

La personne atteinte d'un état précancéreux est habituellement examinée régulièrement afin qu'on puisse la traiter rapidement si les changements cellulaires s'aggravent ou se transforment en cancer. [3]

Les caractères des tumeurs malignes ou cancers s'opposent point par point à ceux des tumeurs bénignes (tableau).

Tableau récapitulatif tumeurs bénignes / malignes :

Tableau 7.1
Tableau récapitulatif tumeurs bénignes/malignes

Tumeurs bénignes	Tumeurs malignes
Bien limitée	Mal limitée
Encapsulée	Non encapsulée
Histologiquement semblable au tissu d'origine (bien différenciée)	Plus ou moins semblable au tissu d'origine
Cellules régulières	Cellules irrégulières (cellules cancéreuses)
Croissance lente	Croissance rapide
Refoulement sans destruction des tissus voisins	Envahissement des tissus voisins
Pas de récurrence locale après exérèse complète	Exérèse complète difficile. Récurrence possible après exérèse supposée complète
Pas de métastase	Métastases

http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_7/site/html/4.html

II-Particularité de la cellule cancéreuse :

Une cellule cancéreuse est issue d'une cellule normale qui s'est transformée. Cette cellule a subi une série de modifications de ses gènes s'étalant parfois sur plusieurs années. Ces anomalies génomiques peuvent être provoquées par des agents extérieurs ou par des mutations accidentelles des gènes, au cours de la phase de division cellulaire. La transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse lui fait acquérir des propriétés nouvelles. Ces caractéristiques nouvelles sont l'immortalité, l'indépendance, un pouvoir de multiplication élevé (prolifération), la mobilité et la capacité d'effraction des tissus avoisinants [4].

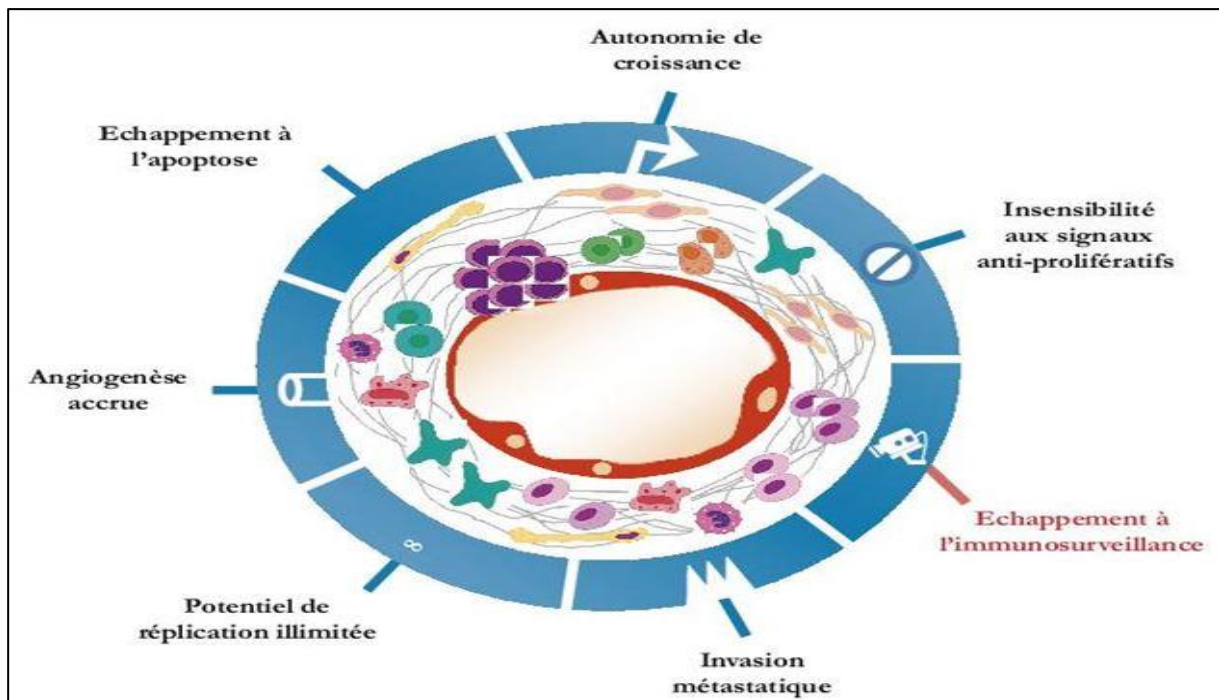


Figure 2 Propriétés responsables du caractère malin des cellules cancéreuses

: <http://xml.climatetmeteo.fr/exist/rest/db/rel/data-xhtml/Vie/HPV/ar03.xhtml>

1-L'autosuffisance pour les signaux de croissance :

L'indépendance en signaux de croissance, acquise par les cellules cancéreuses, peut provenir d'altérations moléculaires se situant à différents niveaux dans la cellule:

- *Au niveau des facteurs de croissance extracellulaires. Selon un mécanisme de stimulation autocrine, les cellules cancéreuses synthétisent les facteurs auxquels elles sont sensibles. Cette "boucle" de rétroaction positive est retrouvée entre autres dans les sarcomes et les carcinomes qui produisent du TGF α (Tumor Growth Factor α) [5].*

- *Au niveau des récepteurs membranaires qui ont une activité tyrosine kinase. Les récepteurs membranaires ainsi dérégulés induisent, aux cellules et de façon constitutive, des messages de survie et de prolifération. Ces voies de transduction seront détaillées dans la troisième partie de l'introduction.*

Au niveau des molécules effectrices activées par les récepteurs membranaires. La dérégulation se situe en aval de l'activation du récepteur, au niveau des voies de transduction. La voie RAS/MAPK (Mitogen Activated Protein Kinases) est fréquemment touchée. 25% des tumeurs humaines présentent des protéines RAS ayant une structure altérée[5].

2- Perte de sensibilité aux signaux inhibiteurs de la croissance :

La croissance des tissus normaux est limitée par des signaux appelés inhibiteurs de croissance. Venant de l'environnement, ces signaux jouent le rôle de frein à la croissance. Les tissus cancéreux y sont insensibles. Ils continuent à croître même en leur présence. On peut les comparer à une automobile dont les freins ne fonctionneraient plus. De même, nos économies libérales continuent à croître malgré les avertissements générés par l'environnement (épuisement des ressources, réchauffement climatique). Les mouvements en faveur d'une décroissance sont tournés en dérision [6].

3- L'échappement à l'apoptose :

L'apoptose est une mort programmée des cellules. Lorsqu'une cellule a dépassé son temps normal de service, elle s'autodétruit. Les cellules cancéreuses ne s'autodétruisent plus.

De même, nos économies libérales maintiennent artificiellement en service tout ce qui peut contribuer à l'économie. Citons le soutien par l'État d'industries automobiles en déficit ou le maintien en service de réacteurs nucléaires périmés [6].

4-Potentiel de réplication illimité :

Pouvoir de multiplication (ou de prolifération) élevé : Les cellules tumorales sont sensibles à tous les facteurs de croissance en raison de récepteurs présents sur leur membrane. Ces facteurs entraînent la division cellulaire [4].

5-Angiogenèse tumorale :

L'Angiogenèse est le processus suivant lequel les vaisseaux sanguins se forment. Les cellules cancéreuses sont capables de déclencher ce processus. De même, les sociétés libérales ont tendance à créer des voies de transport, même quand la société n'en veut plus. On peut citer l'aéroport de Notre Dame des Landes ou, dans le midi, la ligne de train à grande vitesse (LGV)[6].

6-Capacité d'invasion des tissus et de métastases :

- Mobilité : la cellule cancéreuse est mobile. Elle émet des pseudopodes lui permettant de se déplacer.

- Effraction des tissus : Cette capacité, très complexe techniquement permet à la cellule de pénétrer dans les tissus. Cette propriété lui permet notamment de s'introduire dans la lumière des capillaires sanguins et de se laisser emporter par le courant sanguin, c'est la 1ère étape du processus métastatique [4].

III-Classification des tumeurs :

1-Lymphomes:

Le lymphome est une tumeur maligne, autrement dit un cancer, du système lymphatique. Le système lymphatique est composé à la fois de l'ensemble des vaisseaux lymphatiques qui véhiculent la lymphe des organes vers les ganglions et des organes du tissu lymphoïde riches en globules blancs comme la rate, le thymus et les amygdales. Le système lymphatique s'étend à d'autres organes et tissus comme la moelle osseuse ou les intestins. Il a de **nombreuses fonctions dans l'organisme** dont la circulation des cellules immunitaires dans le corps et la défense de l'organisme lors d'une infection.

En cas de lymphome, des cellules tumorales peuvent envahir les ganglions du système lymphatiques et / ou d'autres organes comme la rate, la peau, le foie ou la moelle osseuse.

Il n'existe pas un lymphome mais des lymphomes. On les **classifie en deux types** : les lymphomes B, plus courant, et les lymphomes T. Pour chacun de ces deux types, il existe des sous types de lymphomes qui ont chacun leur propre signe clinique, pronostic et traitement[7].

1-1Étiologie :

Le lymphome est une maladie **multifactorielle** dont l'étiologie n'a pas encore été confirmée. Certains ont décrit la présence de composantes génétiques et virales.

C'est la tumeur hématopoïétique la plus fréquente du chien (représentant 5 à 7% des tumeurs canines et 90% des tumeurs hématopoïétiques canines).

Le lymphome s'observe principalement chez des chiens âgés de 6 à 7 ans mais peut se développer également chez des animaux plus jeunes.

Il n'existe pas de prédisposition sexuelle, toutefois certaines races semblent plus représentées comme le Scottish terrier, le boxer, le basset hound, le bouledogue, le labrador retriever, l'airedale et le Saint Bernard.

Chez le chat, le lymphome représente 50 à 90% des tumeurs hématopoïétiques.

Les chats atteints sont âgés en moyenne de 2 à 3 ans s'ils sont FeLV positifs et de 7 ans s'ils sont FeLV négatifs. Les chats de race orientale ont tendance à être plus représentés [10].

2-Tumeurs mammaires :

Une tumeur mammaire est une **masse qui se situe au niveau d'une mamelle**. Cette masse est constituée de cellules qui se multiplient de manière incontrôlée.

Les tumeurs mammaires sont les tumeurs font partie des tumeurs les plus fréquemment rencontrées chez la chienne. Elles touchent surtout les **femelles non stérilisées** (1 sur 4 en moyenne), généralement **entre leurs 8 et 12 ans**. Le fait que ces tumeurs touchent préférentiellement les femelles s'explique par le fait que leur apparition est hormonodépendante dans la plupart des cas, c'est-à-dire qu'elle est **influencée par les hormones sexuelles** sécrétées par la chienne (œstrogènes et progestérone).

-Les mâles peuvent-ils avoir de tumeurs mammaires ?

Oui ! Les tumeurs mammaires ne sont pas l'apanage des femelles même si l'apparition de telles tumeurs chez le mâle est très rare (0,5 à 2% des cas).

Les tumeurs mammaires concerneraient davantage les mâles qui présentent également une tumeur testiculaire, en raison de la sécrétion d'œstrogènes que cette tumeur induit [8].

Chez la chienne comme chez le male, les tumeurs mammaires peuvent être **bénignes ou malignes** (cancéreuses).

Chez la chienne, **50% des tumeurs mammaires sont cancéreuses**. Ce sont donc des tumeurs qui ont tendance à grossir localement de façon agressive et à **métastaser vers des organes à distance**. Ainsi, les tumeurs mammaires malignes métastasent préférentiellement dans les poumons, les nœuds lymphatiques, la peau sous forme de carcinome cutanée, le cerveau , le foie ,le rein , et les os [8]

Les tumeurs mammaires cancéreuses peuvent se développer à partir de différents types de cellules. Ainsi, on distingue les tumeurs mammaires de type **carcinome**, d'origine épithéliale, et les tumeurs mammaires de type **sarcome**, moins répandus. Le type de tumeur ne peut être connu qu'après une analyse des tissus atteints après une exérèse chirurgicale ou une cytoponction de la masse. Il permet surtout au vétérinaire de déterminer les risques d'évolution de la maladie [8]

2-1 Zoom sur le carcinome inflammatoire :

Le **carcinome inflammatoire ou carcinomatose mammaire** est une forme particulière de tumeur mammaire. Ce type de tumeur progresse très rapidement et produit beaucoup de métastases dans les ganglions et les poumons [8].

2-2 Les tumeurs mammaires bénignes_:

Les tumeurs mammaires chez la chienne peuvent également être bénignes et n'évoluer que de manière locale. Ainsi, au niveau des mamelles, on peut notamment avoir affaire à :

- un **adénome** (tumeur bénigne qui se développe sur la glande mammaire),

- un **papillome** (qu'on appelle également plus communément une verru),
- un **fibroadénome** (petite masse bénigne de tissus fibreux et glandulaire qui se développe dans la mamelle) [8].

3-Les leucémies chez le chien et le chat :

Les cancers du système hémato lymphopoïétique (ou les hémopathies malignes) sont très courants dans l'espace canine et féline .Les hémopathies malignes représentent 7 à 24% des néoplasies chez le chien, et se classent en deuxième position, derrière le fibrosarcome, parmi les tumeurs les plus fréquentes chez le chat .Les leucémies représentent seulement 10 % des hémopathies malignes. Les animaux souffrant de leucémies peuvent ne pas présenter de signes visibles ou spécifique de la maladie (à l'encontre des lymphomes, très souvent objectivés par la visualisation d'une ou de plusieurs masses tumorales). Le diagnostic repose ainsi sur une série d'analyses cytologiques explorant le sang et la moelle osseuse hématopoïétique [9].

-toutes les lignées de cellules hématopoïétiques peuvent être touchées :

* lignée lymphoïde : lymphocytes B et lymphocytes T

* lignée myéloïde :

-lignée monocyttaire : monocytes

-lignée granulocytaire : neutrophiles, éosinophiles, basophiles

-lignée érythrocytaire : globules rouges

-lignée mégacaryocytaire : plaquettes

-30% des hémopathies malignes chez le chat

- évolution rapide et très mauvais pronostic pour les leucémies aiguës.

- évolution lente et meilleur pronostic pour les leucémies chroniques [10].

3-1Classification des leucémies :

- leucémies aiguës/ leucémies chroniques

- lignée lymphoïde / lignée myéloïde :

* Les leucémies aiguës sont majoritairement d'origine myéloïde

*Les leucémies chroniques sont majoritairement d'origine lymphoïde

- au sein de la lignée myéloïde :

* myélo-monocytaire

*monocytaire

* érythroïde

* mégacaryocytaire

- leucémies aiguës (les plus fréquentes) : cellules blastiques , évolution rapide

- leucémies chroniques (plus rares) : cellules différenciées, évolution lente [10].

3-2 Caractères communs à toutes les leucémies :

- cytopénie d'une ou plusieurs lignées hématopoïétiques :

* globules rouges → anémie

* plaquettes → thrombocytopenie

* lymphocytes → lymphopénie, etc. [10].

-cellules tumorales circulantes (leucocytose) dans des formes leucémiques :

*cellules blastiques pour les leucémies aiguës (LAL ou LAM)

* neutrophilie massive pour les leucémies myéloïdes chroniques (LMC)

*lymphocytose pour les leucémies myéloïdes chroniques (LLC)

* polycythémie érythroïde (globules rouges) dans la polycythemia vera

* thrombocytose dans la thrombocytose essentielle...

- **existence de formes dites a leucémiques** sans cellules tumorales circulantes de diagnostic difficile : aplasie ou hypoplasie médullaire isolée

- infiltration splénique, hépatique ou ganglionnaire fréquente

- **crises blastiques des leucémies chroniques** : distinction aigue / chronique difficile [10].

3-3Etiologie des leucémies :

- facteurs infectieux :

* 90% des chats porteurs de leucémies aiguës sont FeLV positifs

* un lentivirus a été isolé chez un chien leucémique

- carcinogènes iatrogènes : de nombreuses molécules anticancéreuses peuvent induire une leucémie.

- pollution : benzène, dioxine

- radiations ionisantes

- facteur génétique [10].

4-Fibrosarcome (chez le chat) :

Le **complexe fibrosarcome félin** est de nos jours le type de tumeur le plus fréquemment rencontré chez le chat. Les chats de tout âge peuvent être atteints. Ce complexe comprend différents types de tumeurs, et selon les pays, leurs dénominations précises varient.

Les premiers signes sont l'apparition **d'un ou de plusieurs nodules sous la peau, durs et fermes**, souvent non douloureux excepté si la tumeur est déjà infiltrée dans les tissus plus profonds. La peau peut s'ulcérer, mais uniquement dans un deuxième temps.

Comme localisations fréquentes, le dos, vers les omoplates, sur les flancs, aux cuisses. On peut aussi rencontrer ces tumeurs sur la face et aux pattes.

La vitesse de croissance de la tumeur est très variable d'un chat à un autre et d'un nodule à un autre, sans que l'on sache pourquoi. Toutefois, on suspecte que **la croissance s'accélère à chaque ablation chirurgicale**.

Ce type de tumeur est **très agressif localement**, ce qui explique les récurrences fréquentes, ou on dira plutôt certaines, après la chirurgie. Les métastases sont toutefois plus rares, 10 à 15% seulement des tumeurs primaires métastasent, principalement dans les ganglions ou les poumons. **Le pronostic est donc réservé**.

Le diagnostic est **histopathologique**, c'est-à-dire analysé après prélèvement. Les cellules tumorales sont en général fusiformes et proviennent du tissu mésenchymal [11].

4-1Etiologie :

Le fibrosarcome du chat se développe principalement à la suite d'un traumatisme à répétition. Il peut être le résultat de nombreuses morsures et bagarres de chats entre eux, mais la cause la plus probable est le traumatisme causé par l'injection de produits en sous-cutané.

Les chats vaccinés tous les ans, toujours au même endroit (en général entre les omoplates), ont plus de risque de déclarer un fibrosarcome. Tous les vaccins ne seraient pas mis en cause, mais plutôt les molécules utilisées dans la fabrication de certains vaccins, et plus particulièrement un adjuvant qui s'appelle l'alumine, présent dans le vaccin contre la [leucose féline](#) et dans le [vaccin antirabique](#) (contre la rage).

Pour la leucose et la rage, le vaccin peut être évité si le chat ne sort pas, et si le chat a accès à l'extérieur, il faut alors privilégier les vaccins sans alumine. Prenez conseil auprès de votre vétérinaire habituel ! [12].

5-Carcinome épidermoïde chez le chien et le chat :

Epidémiologie :

5-1 L'âge :

Pour chaque espèce, le carcinome épidermoïde invasif peut se développer chez de jeunes animaux mais l'incidence augmente avec l'âge. Le diagnostic de cette tumeur se fait donc généralement chez les animaux adultes ou vieux. Le carcinome épidermoïde multicentrique in situ atteint aussi des animaux matures ou âgés. Toutefois, notons que l'âge des animaux rapporté dans les études fait référence à l'âge au moment du diagnostic et non à l'âge du début de la maladie. La différence entre les deux peut aller de quelques jours à plusieurs semaines ou mois. L'incidence maximale se situe entre 9 et 14 ans chez le chat, 6 et 10 ans chez le chien.

5-2 Race et robe :**5-2-1 Le carcinome épidermoïde invasif :**

Les chats blancs sont plus susceptibles de développer un carcinome épidermoïde cutané qu'un chat possédant une robe pigmentée : le risque est 13 fois plus important pour un chat blanc. Les chats présentant des zones peu ou pas pigmentées, notamment au niveau des extrémités sont aussi plus affectés. Ainsi il en résulte que les chats de race siamoise seraient moins sensibles à cette tumeur, à cause de la pigmentation des extrémités et notamment de la face et des pavillons auriculaires.

Chez le chien, les races tels que le Dalmatien, le Beagle, le Bull terrier, qui sont peu ou pas pigmentées sont prédisposées. Cette prédisposition concerne le carcinome épidermoïde cutané, à l'exception de la localisation digitée, pour laquelle les grandes races de robes noires sont plus prédisposées : le Schnauzer, le Bouvier des Flandres, le Labrador retriever, le Caniche... Par ailleurs, il existe aussi une prédisposition des races de grandes tailles (plus de 23 kg) pour le carcinome épidermoïde oropharyngé non amygdalien.

5-2-2 Le carcinome épidermoïde multicentrique in situ

Le carcinome épidermoïde multicentrique in situ est décrit principalement chez le chat et rarement chez le chien, sans prédisposition raciale ni de robe.

5-3 Localisation cutanée :

-Le carcinome épidermoïde invasif :

Chez le chien, il est la seconde tumeur maligne la plus fréquente après le mastocytome, et parmi les plus fréquentes chez les chats avec le fibrosarcome et les tumeurs des cellules basales (tumeur basaloïde, carcinome basocellulaire).

Chez le chat, la localisation cutanée concerne 41% des carcinomes épidermoïde, soit la seconde localisation la plus fréquente après la cavité buccale. La tête est la partie du corps la

plus touchée (plus de 80% des cas), et en particulier les pavillons auriculaires (plus de la moitié des cas), le nez, les lèvres. Au niveau du nez, le carcinome épidermoïde se situe la plupart du temps en surface (planum nasal), très rarement à l'intérieur des cavités nasales. Le reste du corps peut être atteint, plus rarement cependant, comme le cou, le tronc ou encore les doigts, les lésions sont multiples dans 45% des cas.

En ce qui concerne l'espèce canine, la peau est le premier site du développement du carcinome épidermoïde, représentant 58% des cas. Les zones les plus communément affectées sont les membres et en particulier les doigts, la tête, le cou et le tronc. Il n'est pas rare que les lèvres soient touchées. Par contre, à la différence de l'espèce féline, le nez ou les paupières sont rarement affectés.

Autres localisations :

- Localisation au niveau de l'œil et des annexes oculaires.
- Localisation génitale.
- Localisation au niveau de la sphère oropharyngée [13].

6-Tumeurs testiculaires chez le chien :

TYPE DE TUMEUR TESTICULAIRE	INCIDENCE SELON LOCALISATION ⁽¹⁾	COMPORTEMENT ET POTENTIEL MÉTASTATIQUE	SYNDROME PARANÉOPLASIQUE
Leydigome	<ul style="list-style-type: none"> • Scrotale : 43 à 50 % • Ectopique : 12 % 	<ul style="list-style-type: none"> • Bénin • De rares cas décrits de carcinome à cellules de Leydig avec métastases 	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperandrogénisme : peu fréquent • Hyperœstrogénisme : possible mais rare
Séminome	<ul style="list-style-type: none"> • Scrotale : 32 à 42 % • Ectopique : 37 % 	<ul style="list-style-type: none"> • Bénin dans la majorité des cas • Infiltration des tissus adjacents rapportée dans 15 à 20 % des cas • Métastases à distance dans 6 à 10 % des cas 	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de comportement sécrétant • Anecdotiquement, un cas décrit d'hyperœstrogénisme chez un séminome non associé à une autre tumeur
Sertolinome	<ul style="list-style-type: none"> • Scrotale : 8 à 11 % • Ectopique : 21 % 	<ul style="list-style-type: none"> • Bénin dans la majorité des cas • Métastases dans les nœuds lymphatiques satellites (inguinaux, iliaques et lombo-aortiques) ou à distance (10 à 20 % des cas), principalement lors de sertolinomes sur des testicules malpositionnés • Les métastases peuvent sécréter des œstrogènes 	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperœstrogénisme dans 24 à 39 % des sertolinomes • 70 % des cas de tumeurs chez des cryptorchides abdominaux • 50 % des cas de tumeurs chez des cryptorchides inguinaux • 16 % des cas de tumeurs sur des testicules localisées dans le scrotum

(1) Des tumeurs mixtes (séminome associé à un sertolinome) ont été diagnostiquées pour 14 % des testicules en position scrotale et pour 30 % des testicules ectopiques. D'après [2, 5, 7, 10, 14-17, 23, 24].

<https://www.lepointveterinaire.fr/publications/le-point-veterinaire/sommaire-du-point-veterinaire-expert-rural/n-335/tumeurs-testiculaires-du-chien-approche-clinique-et-diagnostique.html#t1>

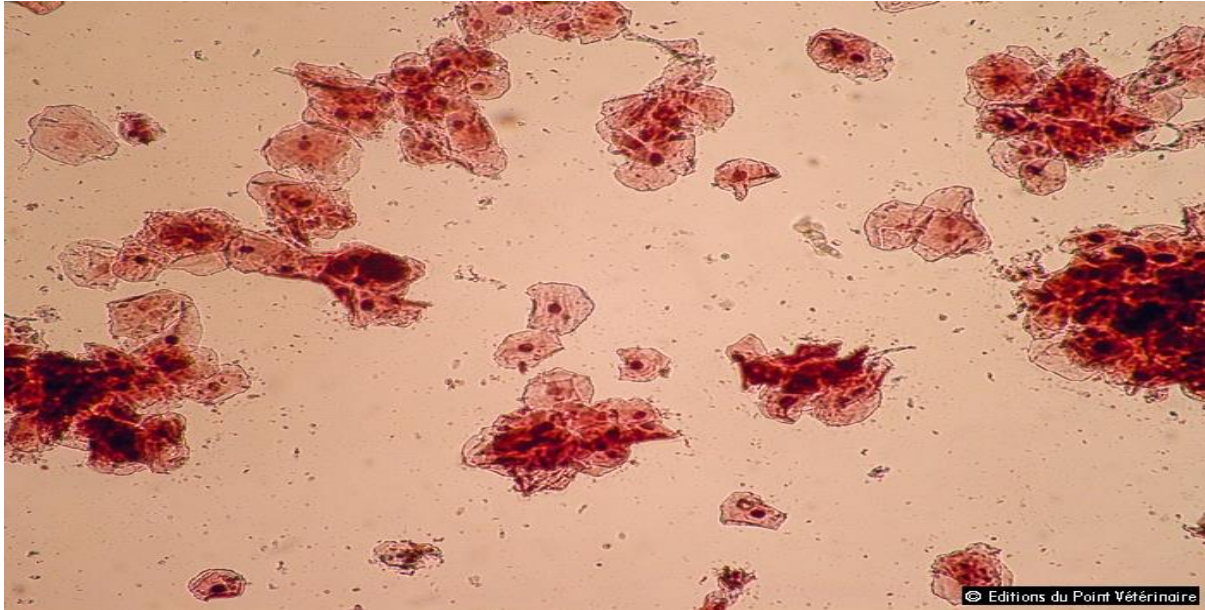


Figure 3 histologie des cellules tumorales testiculaire chez un chien

(<https://www.lepointveterinaire.fr/images/b10/7d4de99c0071fb9d311f920c6d053/PV33503001F07c.jpg>)

6-1 Sarcome de sticker chez le chien :

Le Sarcome de Sticker est une tumeur vénérienne transmissible, qui se transmet facilement lors de rapports sexuels entre un chien et une chienne : le chien malade transmet des cellules tumorales à l'animal sain.

Il s'agit d'une **tumeur maligne** : une tumeur grave encore appelée cancer ou tumeur cancéreuse. Ses cellules tumorales peuvent se propager à d'autres parties du corps (on parle alors de **métastases**) et engager le pronostic vital du chien. Les métastases sont cependant rares et se produisent seulement dans 5% des cas.

Le Sarcome de Sticker est très hémorragique et se situe sur le **pénis** chez le chien mâle et dans le **vestibule vaginal** (partie la plus externe du vagin) chez le chien femelle.

La transmission peut se faire également par contact direct lors du léchage ou du reniflement de l'appareil génital externe, entraînant une greffe de cellules tumorales. D'autres localisations sont ainsi possibles comme les cavités du nez et de la bouche, les yeux ou le tissu sous-cutané.

Il n'existe aucune prédisposition raciale mais le Sarcome de Sticker concerne plus particulièrement les jeunes chiens actifs sexuellement, les chiens fugueurs et errants. La chienne est plus touchée que le mâle, cette dernière étant plus sensible aux tumeurs vénériennes[14].

CHAPITRE II

La virothérapie oncolytique :

I-La virothérapie oncolytique

La virothérapie est basée sur l'utilisation d'un virus qui est conçu en laboratoire pour infecter les cellules cancéreuses sans toucher aux cellules normales. Le virus se copie lui-même à l'intérieur d'une cellule cancéreuse et finit par la tuer. Les virus peuvent aussi alerter le système immunitaire pour qu'il attaque d'autres cellules cancéreuses [15].

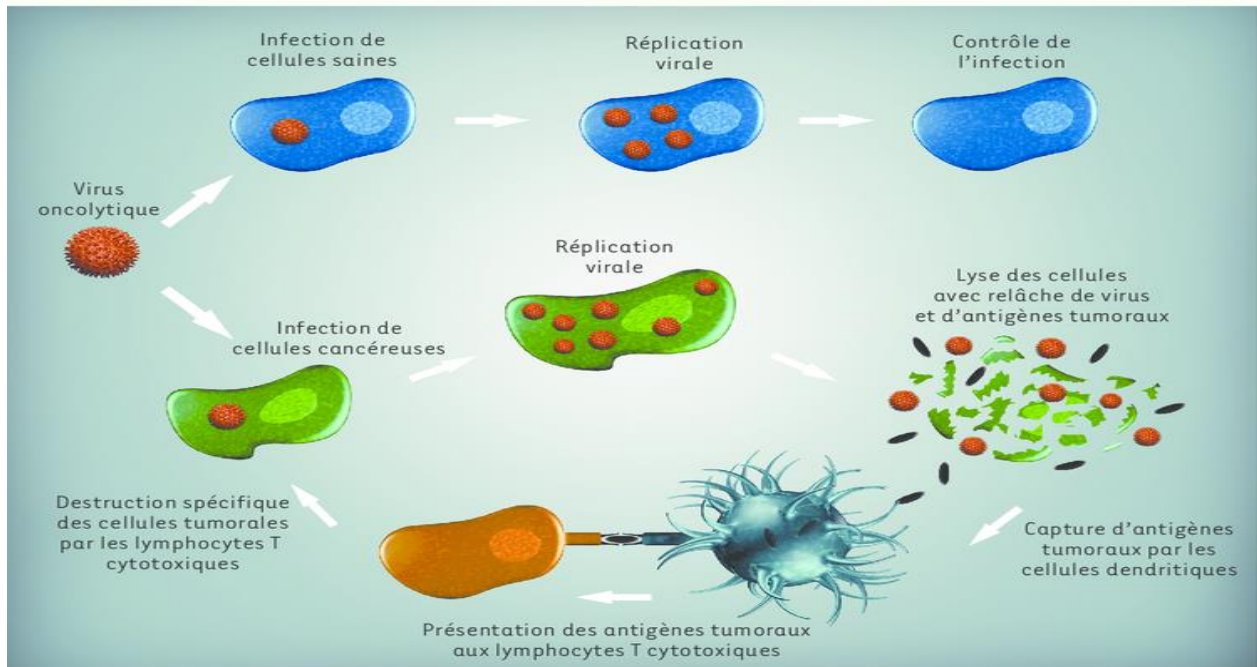


Figure 4 : principe de la virothérapie oncolytique

https://www.researchgate.net/profile/Laurent_Poliquin/publication/235773743/figure/fig4/AS:393524332777475@1470834920217/Principe-de-la-virotherapie-oncolytique-Un-virus-oncolytique-comme-le-VSV-peut-infecter.png

Les chercheurs étudient divers virus, dont ceux de l'herpès, des oreillons et de la rougeole de même que des réovirus pour mettre au point de nouvelles virothérapies oncolytiques

Une virothérapie oncolytique est approuvée aux Etats-Unis et en Europe pour le traitement du mélanome.

Cette virothérapie appelée imlygic, est fabriquée à partir d'un virus de l'herpès. Le virus de l'herpès a été modifié de manière à produire une protéine qui stimule le système immunitaire. Le virus est injecté directement dans les tumeurs pour cibler localement les cellules cancéreuses.

1-Les virus oncolytiques s'annoncent prometteurs comme traitement contre le cancer :

Pour augmenter l'efficacité de la virothérapie oncolytique, les chercheurs étudient des moyens d'empêcher le système immunitaire d'attaquer et de détruire ces virus oncolytiques. Ils

ont jumelé la virothérapie oncolytique à des médicaments de chimiothérapie qui affaiblissent le système immunitaire. Ils tentent aussi de déterminer si un enrobage peut protéger le virus oncolytique de la destruction par le système immunitaire.

Les chercheurs examinent comment la réaction immunitaire d'un patient à un virus oncolytique peut améliorer le traitement. Une fois que le virus est entré dans une cellule cancéreuse, une réaction immunitaire peut aider à détruire celle-ci.

Les chercheurs souhaitent aussi découvrir la meilleure façon d'administrer la virothérapie oncolytique. Le traitement approuvé est une injection du virus directement dans une tumeur, ce qui l'envoie là où il est nécessaire et réduit les effets secondaires potentiels. Cependant, il est possible qu'une tumeur soit difficile à cibler à cause de son emplacement et de sa nature, et il pourrait être bénéfique d'injecter le virus dans le sang afin qu'il puisse atteindre le corps tout entier. L'administration d'un traitement dans le corps entier est moins spécifique, mais peut être utile dans le cas d'un cancer qui s'est propagé ou de tumeurs multiples. Il y aurait peut-être même lieu de traiter un patient des deux façons avec un virus oncolytique [15].

2-Essais cliniques sur les virus oncolytiques :

Une virothérapie oncolytique administrée en association avec d'autres traitements, tels que la chimiothérapie et la radiothérapie, fait actuellement l'objet d'essais cliniques.

Un essai clinique en cours au Canada, le premier du genre, porte sur une association de virus et doit montrer si une virothérapie oncolytique est sûre et efficace pour stimuler une réponse immunitaire et tuer les cellules cancéreuses dans les tumeurs solides avancées [15].

II-viruspotentiellement utilisables dans la lutte contre le cancer :

Un virus oncolytique est un virus qui n'infecte ou ne se réplique que dans des cellules cancéreuses, conduisant à leur lyse et épargnant les cellules non transformées. Certains virus ont naturellement une action oncolytique, d'autres ont été sélectionnés et/ou génétiquement modifiés à cette fin [16].

B. Virus naturellement oncolytiques

a.1. Parvoviridae;

Les parvovirus (PV) de rongeurs autonomes sont de petits virus à ADN monocaténaire non enveloppés et icosaédriques. Leur génome a une longueur d'environ 5,1 kb et contient deux promoteurs, P4 et P38, qui contrôlent l'expression des protéines non structurales (NS1 et NS2) et structurales (VP1 et VP2), respectivement [17]. Plusieurs PV, y compris le virus de souris minute (MVM) et le H-1PV de rat, ont également des propriétés oncolytiques et oncosuppressives, comme démontré dans divers modèles de cancer cellulaire et animal [17].

De plus, les PV ne sont pas pathogènes et présentent une faible prévalence chez l'homme, ce qui favorise leur utilisation en tant que produits thérapeutiques [18]. H-1PV est en cours d'évaluation dans le cadre d'un essai clinique de phases I et IIa pour le traitement de patients présentant un glioblastome multiforme récurrent [19].

La propriété antinéoplasique de ces PV est due, au moins en partie, à la réplication préférentielle de l'ADN viral et à l'expression génique dans les cellules malignes. Ceci est dû à la dépendance du virus à la phase S du cycle cellulaire pour sa réplication et, en particulier, à des facteurs cellulaires tels que E2F, CREB, ATF et la cycline A, qui sont surexprimés et / ou activés dans les cellules cancéreuses [19].

De plus, les PV peuvent neutraliser la capacité des cellules malignes à générer une réponse immunitaire innée antivirale efficace [20]. Il a été démontré que les PV ont la capacité d'induire un arrêt du cycle cellulaire [21] et différentes voies de mort, y compris la nécrose [22], l'apoptose [23, 24] et la mort cellulaire dépendante du lysosome [25], dans les cellules cancéreuses.

Bien que des études précliniques mettent en évidence le potentiel anticancéreux des PV [19], cette propriété doit être encore renforcée en vue de l'application clinique de ces agents. Un obstacle majeur réside dans le fait que les PV se lient et pénètrent dans une variété de cellules humaines saines, ce qui entraîne la séquestration d'une grande partie de la dose virale administrée à l'écart des cellules tumorales cibles.

Le reciblage de l'entrée de PV sur les cellules tumorales augmenterait ainsi l'efficacité des traitements à base de PV et fournirait une protection supplémentaire contre les éventuels effets indésirables sur les tissus sains. Il convient également de noter que la difficulté de la production à grande échelle de PV, telle que requise pour les applications cliniques, reste une limitation majeure. [Nazim El-Andaloussi et al]

a-2Reoviridae:

Les réovirus sont des virus sans enveloppe et possédant une double capsid protéique. Leur pénétration dans les cellules s'effectue par endocytose suivie d'une digestion partielle de la capsid externe par des enzymes lysosomiales (Figure5).

Le génome du réovirus consiste en dix segments d'ARN bicaténaire transcrits par des enzymes virales au sein de la capsid interne du virus, et codant pour onze protéines. La réplication du génome viral s'effectue par synthèse du brin négatif à partir du brin d'ARN positif, pour former un ARN bicaténaire. Le cycle réplicatif des réovirus s'achève généralement par la lyse cellulaire, entraînant le relargage de particules virales. [Guy

Lemay, 2002]

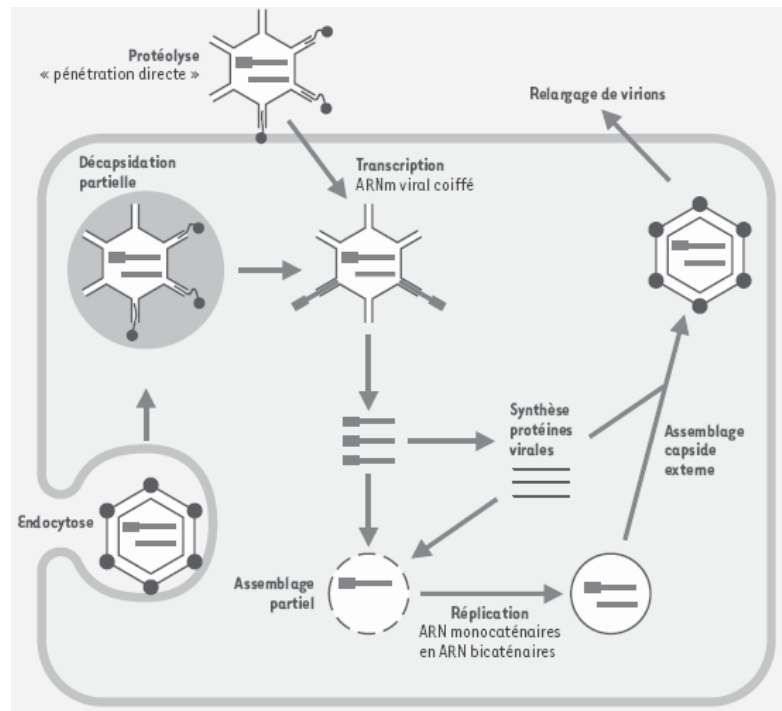


Figure 5 Cycle réplcatif du réovirus

La pénétration du virus s'effectue par endocytose suivie d'une digestion partielle de la capsid externe par des enzymes lysosomiales permettant la traversée de la membrane endosomique par le virus. Une voie alterne consiste en une digestion protéolytique de la capsid externe par des enzymes retrouvées au sein du tractus intestinal ; cela permettrait une pénétration transmembranaire directe de la particule intermédiaire ainsi produite. Le génome viral formé de dix segments d'ARN bicaténaire est transcrit par des enzymes virales présentes au sein de la capsid interne du virus. L'ARN messager viral coiffé libéré dans le cytoplasme permet la synthèse des protéines virales, suivie de leur assemblage et de la reconnaissance d'une copie de chacun des ARN viraux afin de former une nouvelle particule (assemblage partiel). Le génome viral sera répliqué au sein de cette dernière par copie de la matrice d'ARN messager monocaténaire en ARN bicaténaire. La capsid externe sera finalement ajoutée afin de produire des virions complets et infectieux qui seront relargués par lyse cellulaire [26].

L'inhibition de la pyruvate déshydrogénase kinase améliore l'efficacité antitumorale du réovirus oncolytique :

Les virus oncolytiques tels que le réovirus infectent et détruisent de préférence les cellules cancéreuses. Ainsi, les mécanismes qui déterminent la susceptibilité des cellules cancéreuses à la cytotoxicité induite par le VO constituent la clé de leur succès en clinique. Ici, nous avons examiné si le métabolisme des cellules cancéreuses définissait sa susceptibilité au VO et si les perturbations métaboliques induites par le VO pouvaient être ciblées de manière thérapeutique. En utilisant la métabolomique basée sur la spectrométrie de masse et l'analyse

du flux extracellulaire sur un panel de lignées de cellules cancéreuses présentant différents degrés de sensibilité au réovirus, nous avons constaté que les modifications induites par le VV du métabolisme énergétique central, du pyruvate et du stress oxydatif sont corrélées à leur sensibilité au réovirus. En particulier, l'infection à réovirus a accentué les perturbations métaboliques de type Warburg dans des lignées cellulaires relativement résistantes à oncolyse. Ces modifications métaboliques ont été facilitées par la phosphorylation inhibitrice de la pyruvate déshydrogénase (PDH) induite par le stress oxydatif, qui a altéré le passage du pyruvate dans le cycle du TCA et a mis en place un état métabolique non favorable à la réplication de l'OV. Du point de vue thérapeutique, la réactivation de la PDH dans les cellules cancéreuses faiblement sensibles au réovirus, via les inhibiteurs de la PDH kinase (PDK), le dichloroacétate et AZD7545, ou une déplétion spécifique de shRNA de la PDK1, a renforcé l'efficacité de la cololyse induite par le réovirus in vitro et in vivo. Ces résultats identifient la reprogrammation métabolique ciblée comme une stratégie d'association possible pour améliorer les effets antitumoraux du VO dans les cliniques [Berry E Kennedy et al, 2019].

a-3 Rhabdoviridae:

Le virus de la stomatite vésiculaire (VSV) est un rhabdovirus à ARN simple brin de sens négatif, qui possède une spécificité inhérente à la tumeur et peut rapidement infecter et se répliquer efficacement dans un large éventail de cellules hôtes [28, 29, 30]. Le VSV se réplique dans le cytoplasme des cellules sensibles, entraînant la mort cellulaire en raison de l'arrêt général de la synthèse de l'ARN et des protéines de l'hôte. Il a d'abord été observé que le traitement de xénotreffes de mélanome humain avec du VSV de type sauvage chez des souris nude entraînait une régression ou une inhibition de la croissance des tumeurs établies, tout en ménageant les cellules normales environnantes [30]. Nous et d'autres avons depuis démontré que le VSV possédait de puissantes propriétés oncolytiques dans divers modèles de tumeurs [31, 32, 33, 34, 35, 36]. Parce que le VSV est connu pour être extrêmement sensible aux actions antivirales des interférons de type I (IFN), il a été postulé que sa spécificité tumorale est le résultat de défauts de signalisation de l'interféron dans les cellules cancéreuses [37]. Les cellules normales, qui sont compétentes pour déclencher une réponse antivirale efficace rapidement après l'infection, sont capables d'inhiber la réplication virale avant que des dommages cellulaires ne puissent être initiés. En raison de données précliniques convaincantes démontrant l'efficacité de la lyse cellulaire spécifique de la tumeur, deux essais cliniques de phase I utilisant le VSV recombinant [38] ont récemment été lancés [identificateurs ClinicalTrials.gov: NCT01628640 et NCT02923466]. [Michael Karl Melzer]

Le VSV tue les cellules infectées en induisant l'apoptose via la voie du récepteur mitochondrial (intrinsèque) ou du récepteur de la mort (extrinsèque), ou les deux [[Cary et al. , 2011](#) ; [Gaddy et Lyles, 2005](#) , [2007](#) ; [Sharif-Askari et al. , 2007](#)]

L'une des limites d'un traitement standard contre la VO est que l'oncototoxicité est normalement limitée aux cellules cancéreuses infectées par un virus. Pour résoudre ce problème, plusieurs approches visent à accroître l'effet de témoin et à tuer les cellules cancéreuses non infectées. Une approche utilise le VSV exprimant des «gènes suicides».

Ces gènes catalysent la conversion d'un promédicament non toxique en une forme toxique qui, en plus de sa toxicité dans les cellules cancéreuses infectées, peut diffuser dans les cellules cancéreuses non infectées voisines par des jonctions lacunaires. L'administration de VSA exprimant la protéine thymidine kinase (TK) de l'herpèsvirus à des souris en association avec le promédicament ganciclovir a exercé un effet oncolytique important par le biais de l'apoptose induite par la TK / ganciclovir dans les tumeurs du sein ou du mélanome chez souris [[Fernandez et al , 2002](#)]

α-4 Paramyxoviridae:

Les virions paramyxoviraux sont des particules enveloppées, sphériques ou pléomorphes d'un diamètre de 100 à 300 nm ([Figure 1b](#)). Les noyaux de nucléocapside contiennent l'ARN génomique recouvert de protéines de nucléocapside, en association avec des phosphoprotéines (P) et des protéines d'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRP ou L). Les protéines matricielles à l'intérieur de l'enveloppe stabilisent la structure du virus. Les protéines de fusion (F) et les protéines de fixation (H ou HN ou G) apparaissent sous forme de pointes à la surface de l'enveloppe. Les protéines de fixation pourraient avoir une activité d'héماغglutination (protéine H) ou une combinaison d'héماغglutinine et de neuraminidase (protéine HN) qui clivent les acides sialiques à la surface des cellules. Dans certains paramyxovirus, la glycoprotéine d'attachement (G) n'a pas ces activités. Toutes ces protéines codées par au moins 6 gènes dans des génomes d'ARN simple brin de sens négatif non segmentés d'environ 15 kilobases (figure 6)

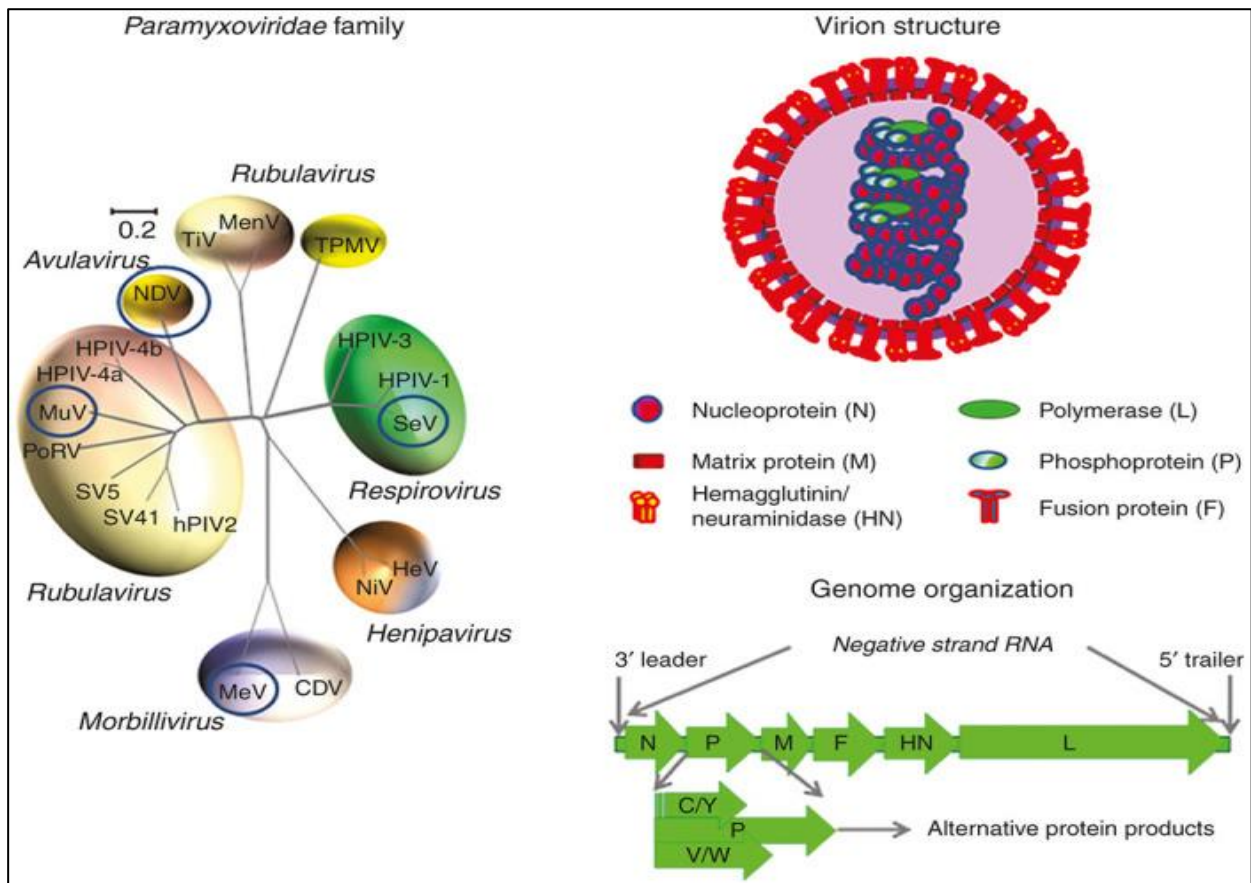


Figure 6 : Les propriétés de bases des paramyxovirus

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4667943/figure/fig1/>

Les paramyxovirus oncolytiques incluent certaines souches de virus de la rougeole, des oreillons, la maladie de Newcastle et le virus Sendai. Tous ces virus sont bien équipés pour favoriser la mort cellulaire maligne hautement spécifique et efficace, qui peut être directe et / ou immuno-induite. Un certain nombre de protéines qui servent de récepteurs naturels aux paramyxovirus oncolytiques sont fréquemment surexprimées dans les cellules malignes. Par conséquent, l'interaction préférentielle des paramyxovirus avec les cellules malignes plutôt qu'avec les cellules normales est favorisée. En raison de défauts génétiques spécifiques des cellules cancéreuses dans l'interféron (IFN) et les voies de l'apoptose, la réplication virale pourrait être promue spécifiquement dans les tumeurs. La médiation virale de la formation de syncytium (une structure polycaryonique) favorise la réplication et la propagation intratumorale du paramyxovirus, sans exposition aux anticorps neutralisants de l'hôte. Alors, Deux processus liés: une infection intratumorale efficace, ainsi que la mort cellulaire massive maligne qui en résulte, sont tous deux améliorés.

En général, les paramyxovirus induisent de fortes réponses immunitaires innées et adaptatives anticancéreuses en déclenchant de multiples signaux de danger. Les paramyxovirus sont de puissants inducteurs d'IFN et d'autres cytokines immunostimulantes. Ces virus favorisent

efficacement l'activité anticancéreuse des cellules tueuses naturelles, des cellules dendritiques et des lymphocytes T cytotoxiques. De plus, une neuraminidase (sialidase), un composant de l'enveloppe virale des virus de Newcastle, des oreillons et de Sendai, peut cliver les acides sialiques à la surface des cellules malignes, démasquant ainsi les antigènes du cancer et les exposant au système immunitaire. [Olga V Matveeva]

B. Virus génétiquement modifiés:

B.1-Adénoviridae:

L'adénovirus est un virus non enveloppé à ADN double brin avec un génome linéaire de ~ 35Kb encapsulé par une capsidie icosaédrique avec un diamètre de virion qui varie entre 70 à 90nm. Comme il a un grand génome, de longues séquences d'ADN peuvent y être incorporées, permettant ainsi de multiples modifications. Les adénovirus infectent couramment les humains et les animaux et peuvent être transmis par les aérosols et le contact direct : ce qui fait que la majorité de la population est séropositive. Bien qu'asymptomatiques chez les hôtes immunocompétents, les infections adénovirales peuvent causer des maladies chez les nouveau nés et les patients immunodéprimés. L'adénovirus pénètre dans la cellule en utilisant le récepteur Coxsackie adénovirus (CAR). Il parvient au noyau où il exprime des gènes adénoviraux (codant E1A et E1B), qui sont nécessaires à la propagation virale. Les protéines E1A et l'E1B ciblent spécifiquement le suppresseur de tumeur TP53 et la protéine associée au rétinoblastome (pRb), pour promouvoir l'entrée dans le cycle cellulaire.

Cependant, dans les cellules saines, le ciblage des régulateurs du cycle cellulaire, la TP53 et la pRb, par les protéines E1A et E1B adénovirales, entraîne une apoptose abortive et la clairance du virus [41,42]. La capacité d'atténuer facilement la pathogénicité virale et d'encoder de grands transgènes étrangers rend l'adénovirus un vecteur attrayant pour le développement clinique.

Il existe 57 sérotypes d'adénovirus, qui sont classés en catégories A à G en fonction de leurs propriétés virales d'agglutination et de potentiel oncogène dans des modèles de rongeurs. Les adénovirus du groupe C sont non tumorigènes ; et les sérotypes 2 et 5 ont été particulièrement évalués en tant qu'agents oncolytiques potentiels.

Les premiers résultats des essais cliniques, effectués dans la fin des années 1950 sur le cancer du col utérin, ont démontré une activité thérapeutique limitée pour les adénovirus vivants en répliation [43]. Ceci peut être expliqué, en partie, par l'expression limitée du CAR sur les cellules cancéreuses [44]. Dans un rapport récent, la contamination par un virus adéno-associé (AAV) d'une préparation d'adénovirus a abouti à l'accroissement de l'activité oncolytique adénovirale. Cela peut donc être une des stratégies d'amélioration de l'activité thérapeutique [45]. À ce jour, les essais cliniques ont montré que la virothérapie oncolytique, basée sur l'adénovirus, a un profil

d'innocuité favorable [43].

Le génome adénoviral est relativement facile à modifier et les transgènes de moins de 10Kb peuvent être insérés sans perturber l'infection virale. Par conséquent, les adénovirus ont été conçus pour cibler des récepteurs de surface qui sont surexprimés sur les cellules cancéreuses. Ce concept est en cours d'évaluation clinique dans le cancer de l'ovaire, en utilisant un virus modifié : l'Ad5/3- Δ 24 [46]. Parce que le cancer de l'ovaire a un motif d'expression variable du CAR, la capsid du virus Ad5/3- Δ 24 a été modifiée pour incorporer un motif RGD (Arg-Gly-Asp) dans la boucle HI du spicule fibreux de cette capsid [47]. Cette modification permet l'entrée de la cellule à travers la liaison de l'adénovirus à d'autres récepteurs, y compris les intégrines α v β 3 et α v β 5 [48], qui sont fortement exprimés sur les cellules du cancer de l'ovaire [49]. Le DNX-2401, un adénovirus avec ce motif RGD, est entré dans la phase I des essais cliniques sur le gliome.

Pour améliorer encore plus le ciblage des adénovirus, des mosaïques (sérotypes combinés) sont en cours de développement. L'adénovirus de sérotype 35 (Ad35) utilise préférentiellement la CD46 empêche les cellules normales d'être reconnues par le complément et éliminées par la suite. Les cellules cancéreuses surexpriment la CD46 et renversent ainsi la reconnaissance. De ce fait, un adénovirus oncolytique mosaïque a été conçu avec un remplacement de la séquence de liaison au CAR de l'Ad5 par celle de la l'Ad35 [50].

Un certain nombre d'adénovirus oncolytiques en développement cliniques ont été conçus pour tirer parti des voies de signalisation aberrantes dans les cellules cancéreuses. Citons à titre d'exemple l'adénovirus avec une E1A commandée par l'antigène spécifique de la prostate (PSA) qui est évalué dans le cancer de prostate [51], les adénovirus conçus pour utiliser le promoteur du TERT et le promoteur de l'E2F1 pour réguler l'expression de l'E1A [52], et des adénovirus ONYX-015 et H101, qui ont une délétion dans la partie de l'E1B qui inactive la TP53 [53,54].

Le virus ONYX-015 a été évalué dans plusieurs essais cliniques sur le cancer. Cependant, le développement clinique a été interrompu en 2003 à cause des réponses thérapeutiques limitées [208]. Cet agent peut faire l'objet d'un regain d'intérêt, étant donné l'amélioration de la compréhension des virus oncolytiques et la possibilité de combinaison avec d'autres agents anticancéreux. [Par SAAD ASSILA, 2016].

B.2 Herpesviridae :

Le virus de l'herpès simplex (HSV), un virus à ADN neurotrope, est l'un des OV les plus étudiés et les plus utilisés. Il existe deux variantes de HSV à savoir. HSV type 1 (HSV-1) et HSV type 2 (HSV-2) appartenant à la famille Herpesviridae, sous-famille AlphaHerpesviridae. Parmi les deux sous-types, HSV-1 a été étudié de manière approfondie dans le traitement du cancer par le cancer oncolytique.

La thérapie virale oncolytique pour le traitement du cancer par l'herpès simplex virus-1 présente un intérêt particulier en raison de ses nombreux avantages, tels que:

- a- le génome volumineux et le pouvoir d'infiltration dans la tumeur,*
- b- un accès facile à la manipulation avec la flexibilité d'insertion plusieurs transgènes,*
- c- infectant la majorité des types de cellules malignes avec répllication rapide dans les cellules infectées et*
- d- en tant qu'agent anti-HSV pour mettre fin à la répllication du HSV.*

Les vecteurs HSV-1 sont classés comme vecteurs défectueux pour la répllication, vecteurs à répllication conditionnelle et amplicons. Les vecteurs défectueux pour la répllication sont constitués de cassettes d'expression de transgènes, qui sont introduites dans le génome viral avec un ou plusieurs gènes viraux essentiels supprimés. De tels types de vecteurs HSV-1 expriment efficacement les produits transgéniques, tout en étant incapables de se multiplier dans des cellules qui autrement ne complètent pas la fonction virale supprimée en trans. Les vecteurs à répllication conditionnelle infectent, multiplient et lysent favorablement les cellules malignes. Les vecteurs à répllication conditionnelle ont une délétion de gènes viraux non essentiels. Pour augmenter l'activité anticancéreuse, les vecteurs de HSV-1 à répllication conditionnelle sont modifiés pour former des transgènes thérapeutiques [Shen et Nemunaitis, 2006].

Les amplicons sont des vecteurs spéciaux qui utilisent des plasmides bactériens pour insérer des cassettes transgéniques et des gènes viraux essentiels au signal qui produit ensuite des particules analogues au VHS-1 [[Dhaval S. Sanchala](#)].

Répllication conditionnelle de vecteurs de virus de l'herpès simplex de type 1 en tant qu'agents oncolytiques :

La répllication efficace, la lyse cellulaire et la propagation de HSV-1, ainsi que la large gamme d'hôtes du virus, font de HSV-1 un candidat attrayant pour les agents viraux oncolytiques. Dans les cellules permissives, le cycle complet de répllication de HSV-1 est généralement terminé en 20 heures, libérant des milliers de virions de descendance lors de la lyse cellulaire. Cela contraste avec l'adénovirus, dont le cycle de répllication dure généralement entre 48 et 72 h. 118 En outre, il a été démontré que les virions de HSV-1 sont capables de se propager directement de cellule à cellule via des jonctions cellulaires en plus de se propager à travers l'espace extracellulaire.

Cette fonctionnalité est extrêmement utile pour un virus oncolytique, car elle permet une pénétration virale efficace dans les tumeurs solides avec une propagation systémique minimale. Un grand nombre des limitations observées avec ONYX-015 (un dérivé de l'adénovirus du type 5 avec une délétion du gène E1B-55K) au cours des essais cliniques, notamment une

activité anti tumorale insuffisante en monothérapie, l'impossibilité d'infecter efficacement les métastases tumorales après une administration intraveineuse (iv), la propagation insuffisante du virus dans les tumeurs solides, sont dues, du moins en partie, à ralentir la réplication de l'adénovirus. Il est concevable que ces limitations puissent être levées par des virus plus puissants en réplication / propagation.

De nombreuses stratégies ont été utilisées pour créer des virus oncolytiques sélectifs des tumeurs [62,63]. Ces stratégies peuvent être regroupées en trois approches générales. La première approche consiste à supprimer les fonctions des gènes qui sont essentielles pour une réplication virale efficace dans les cellules normales mais qui sont indispensables dans les cellules tumorales, illustrées par le mutant ONYX-015 adénoviral à réplication sélective. [64,65]. De nombreux vecteurs HSV-1 conditionnés pour la réplication ont inclus des mutations et / ou des délétions dans un ou plusieurs des gènes codant pour la thymidine kinase, l'ADN polymérase, l'ADN glycosylase de l'uracile, la ribonucléotide réductase (RR) et ICP34.5 [66]. La deuxième approche consiste à limiter l'expression d'un gène viral critique dans les tissus tumoraux en utilisant des promoteurs spécifiques de la tumeur et / ou du tissu, représentés par le mutant d'adénovirus CV706 [67,68]. La troisième approche consiste à modifier le tropisme viral en modifiant les protéines de surface [69,70]. Jusqu'à présent, toutes ces approches ont été utilisées avec succès pour concevoir des herpèsvirus spécifiques d'une tumeur.

L'utilisation des vecteurs HSV-1 en virothérapie oncolytique présente également d'autres avantages: (1) le HSV-1 provoque rarement une maladie potentiellement mortelle chez les adultes immunocompétents; (2) plusieurs médicaments anti-HSV-1 (par exemple, l'ACV et le famciclovir) ont été approuvés pour traiter l'infection à HSV-1.121 , 122 Tirant parti de la présence naturelle de TK, ces médicaments inhibent la réplication du HSV-1 et constituent un mécanisme de sécurité permettant d'empêcher la réplication virale en cas de toxicité systémique. Et (3) le HSV-1 infecte de manière productive les cellules de nombreux animaux de laboratoire. Cela rend le HSV-1 facile à étudier sur des modèles animaux et les résultats précliniques peuvent être plus facilement traduits en essais cliniques [60].

B.3 Rétroviridae:

Les rétrovirus sont des virus enveloppés possédant un génome à ARN diploïde. Ils possèdent trois gènes de structures : le gène *gag* qui code pour les protéines du core de l'enveloppe, le gène *pol* qui code pour les protéines de la rétrotranscription, de l'intégration et de la protéolyse virale, et le gène *env* qui code pour les glycoprotéines du virus. Le génome est encadré par de

longues répétitions terminales de tailles variables ou LTR (long terminal repeat), qui permettent l'intégration, l'encapsulation du génome et l'expression des gènes viraux [73].

Lors de l'infection d'une cellule, le virus suivra le cycle suivant : rétro-transcription du génome viral en ADN bicaténaire à l'aide d'une transcriptase inverse, dans le cytoplasme de la cellule ; migration de l'ADN dans le noyau où il sera inséré, de manière aléatoire, au génome de la cellule infectée grâce à une intégrase.

L'intégration de l'ADN viral va permettre une expression stable des protéines virales, dans le cas d'un virus pathogène, ou du transgène, pour un transfert de gène, mais cette intégration aléatoire peut engendrer des mutations et l'activation d'oncogènes [72].

Les rétrovirus ont la particularité de n'infecter que les cellules en division, ce qui en fait des vecteurs intéressants pour les cellules à prolifération rapide et donc les tumeurs. Il s'agit des premiers virus utilisés en thérapie génique. Ils ont principalement été utilisés dans des stratégies dites *ex vivo*, c'est-à-dire quand des cellules du patient sont prélevées, mises en culture puis transfectées à l'aide d'un rétrovirus. Les cellules sont ensuite réinjectées au patient [71].

III. Mécanisme d'action des virus oncolytiques

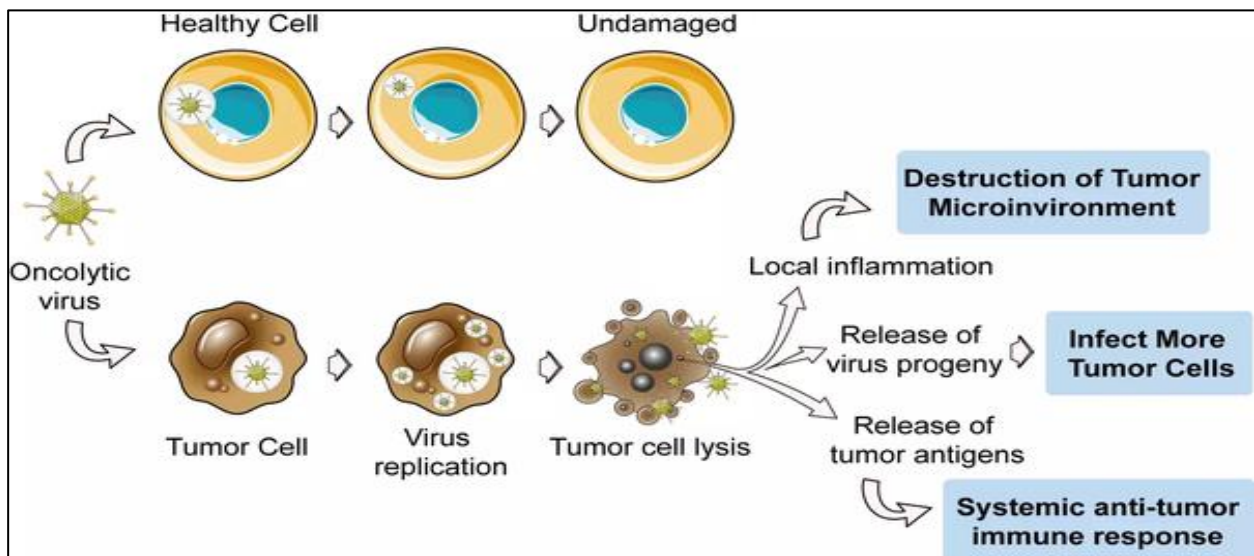


Figure 7 Le mécanisme d'action du virus oncolytique (ov)

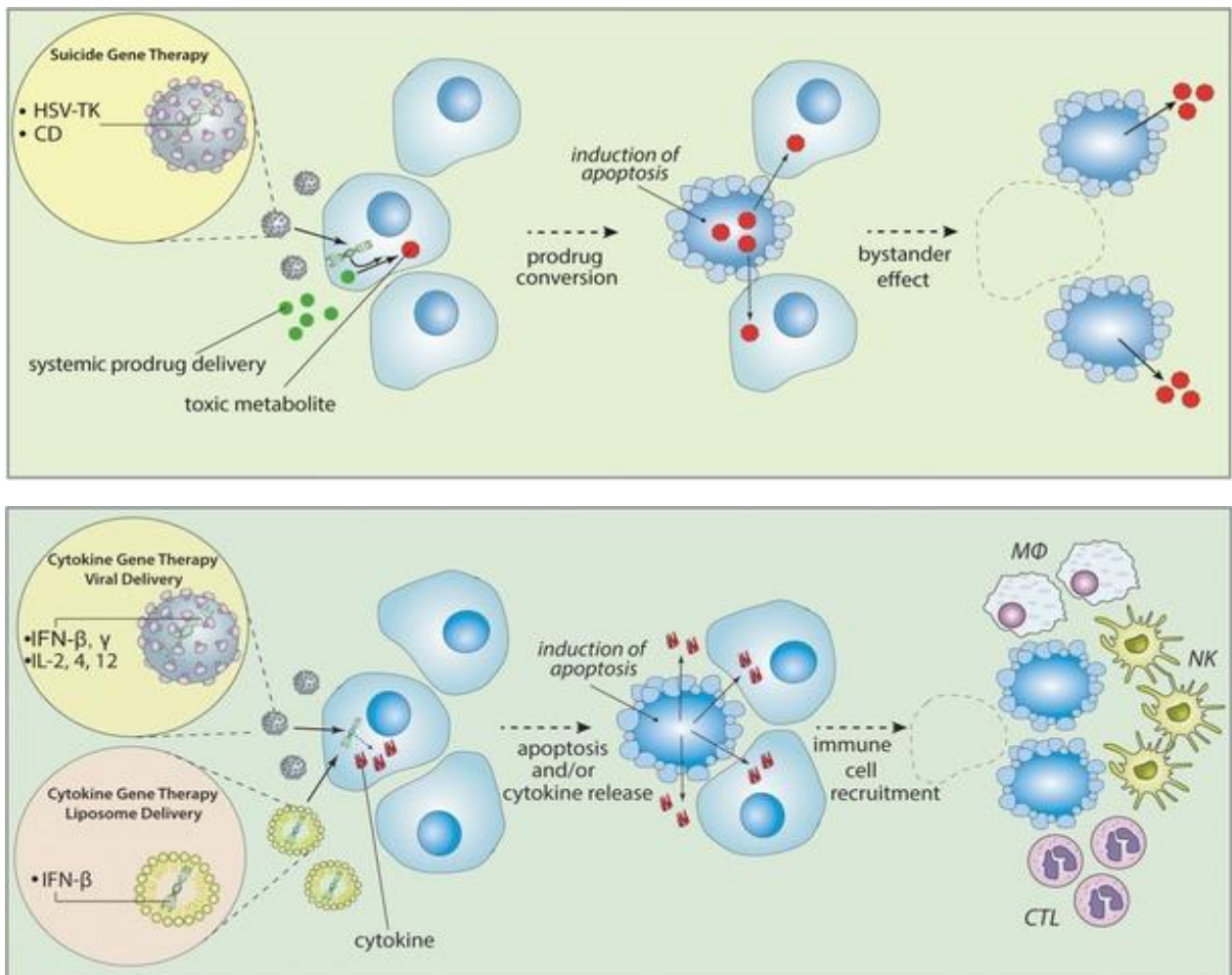
Le plus simple est d'utiliser la réplication virale elle-même pour détruire les cellules cancéreuses. Les virus oncolytiques sont des virus humains modifiés ou des virus animaux non modifiés qui infectent sélectivement les cellules cancéreuses, tout en laissant les cellules saines seules. En infectant les cellules cancéreuses, les virus oncolytiques font éclater les cellules hôtes, libérant des milliers de copies d'elles-mêmes, qui continuent à infecter d'autres cellules cancéreuses. Certains virus, y compris les picornavirus, le VSV et le virus de la vaccine, ont un

cycle de vie court et une grande taille d'éclatement (rendement viral de chaque cellule infectée), qui sont idéalement adaptés à cet usage.

Outre la destruction directe des cellules infectées, certains virus comme le virus de la rougeole peuvent déclencher la fusion des cellules infectées avec les cellules adjacentes, formant une syncytie multinucléée géante. Une fois la syncytie formée, les cellules cancéreuses perdent leur capacité de se diviser et meurent en quelques jours. Une telle stratégie permet la destruction simultanée de plusieurs cellules lors d'une même infection, phénomène appelé "effet de proximité".

[Huang ZheYu , 12 déc. 2018].

1-Exprimer les transgènes thérapeutiques :



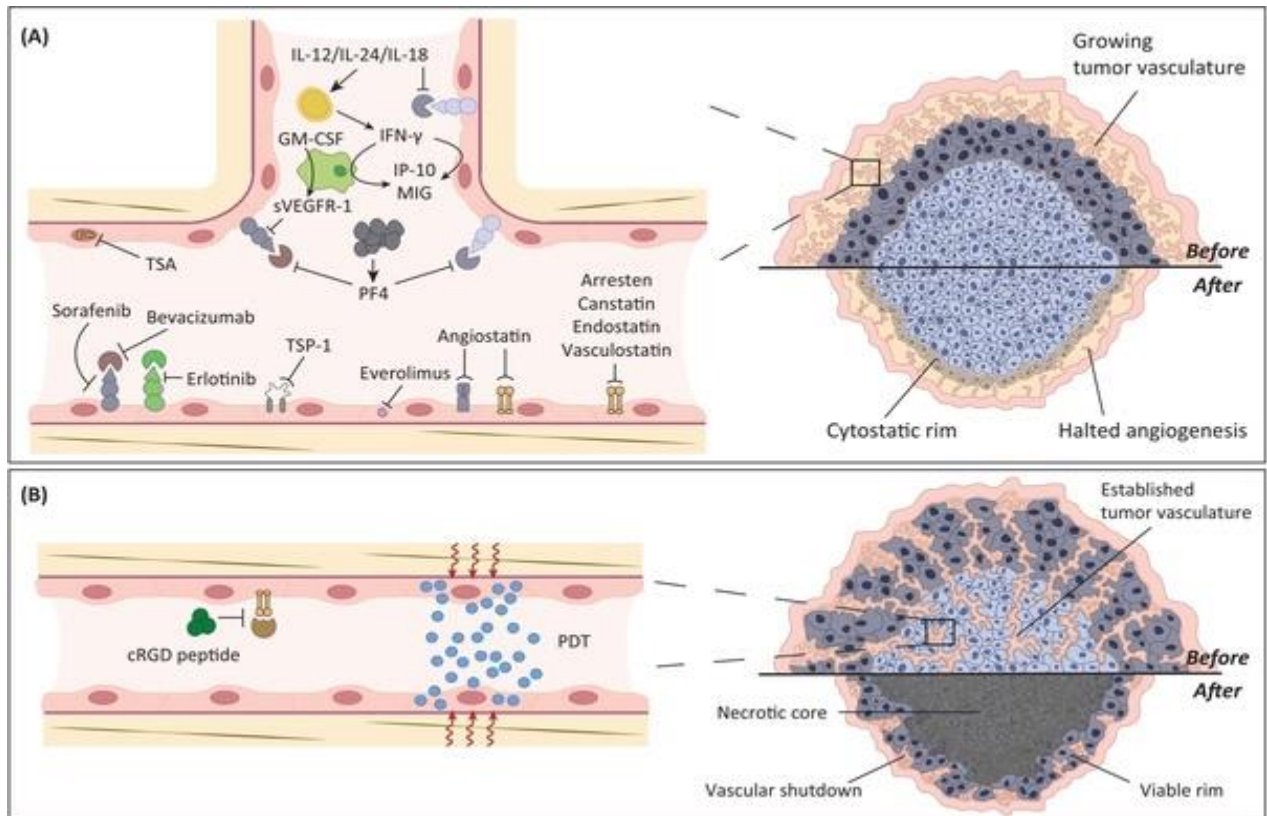
Pour augmenter davantage l'efficacité de ces virus à tuer les tumeurs, de nombreux virus sont conçus pour exprimer des transgènes thérapeutiques. Certains virus sont conçus pour exprimer un "gène suicide", qui force les cellules cancéreuses à s'autodétruire. Par exemple, Toca 511 est un rétrovirus armé d'une cytosine désaminase (CD) de levure qui convertit le 5-FC, un promédicament non toxique, en 5-FU, un puissant médicament chimio. La chimio tue non seulement les cellules cancéreuses infectées, mais aussi les cellules cancéreuses adjacentes non infectées par effet de proximité. Il élimine également les MDSC ainsi que d'autres cellules

immunitaires inhibitrices, augmentant ainsi les chances d'une réponse immunitaire anti tumorale. Un autre exemple est MV-NIS, qui est un virus de la rougeole conçu pour le traitement du myélome. Le virus incorpore une protéine thyroïdienne NIS, qui force les cellules infectées à absorber l'iode radioactif. Le myélome étant hautement radiosensible, cette stratégie a considérablement amélioré l'efficacité thérapeutique et permet un suivi en temps réel de la réplication virale in vivo et de sa propagation par TEP-TC.

Parce que l'immunothérapie est devenue si populaire ces dernières années, de nombreux virus oncolytiques incorporent également divers gènes immunomodulateurs, tels que les cytokines (GM-CSF, IL-12 etc.), les chimiokines et les anticorps (CTLA-4, PD-1 ou BiTE). Le premier virus oncolytique T-vec approuvé est un virus de l'herpès simplex modifié exprimant le GM-CSF, qui attire les monocytes dans le lit tumoral et favorise leur maturation en cellules présentant un antigène. L'un des avantages de l'utilisation de virus comme vecteurs d'administration est que l'expression du transgène est limitée au lit de la tumeur, évitant ainsi la toxicité systémique (par exemple, l'IL-12 est une puissante cytokine immunostimulante, mais trop toxique pour être administrée par voie générale).

Bien que l'armement des virus avec des transgènes soit une stratégie attrayante, il faut noter que tous les virus ne conviennent PAS à cette stratégie. La plupart des virus n'ont pas la capacité ou la souplesse génomique nécessaire pour s'adapter à un transgène étranger. Seuls quelques virus, dont l'adénovirus, le virus de la vaccine, le virus de l'herpès simplex et les mononégavirales (p. ex., rougeole, VSV) sont conçus pour exprimer avec succès les transgènes.

2-Détruire le système vasculaire tumoral :



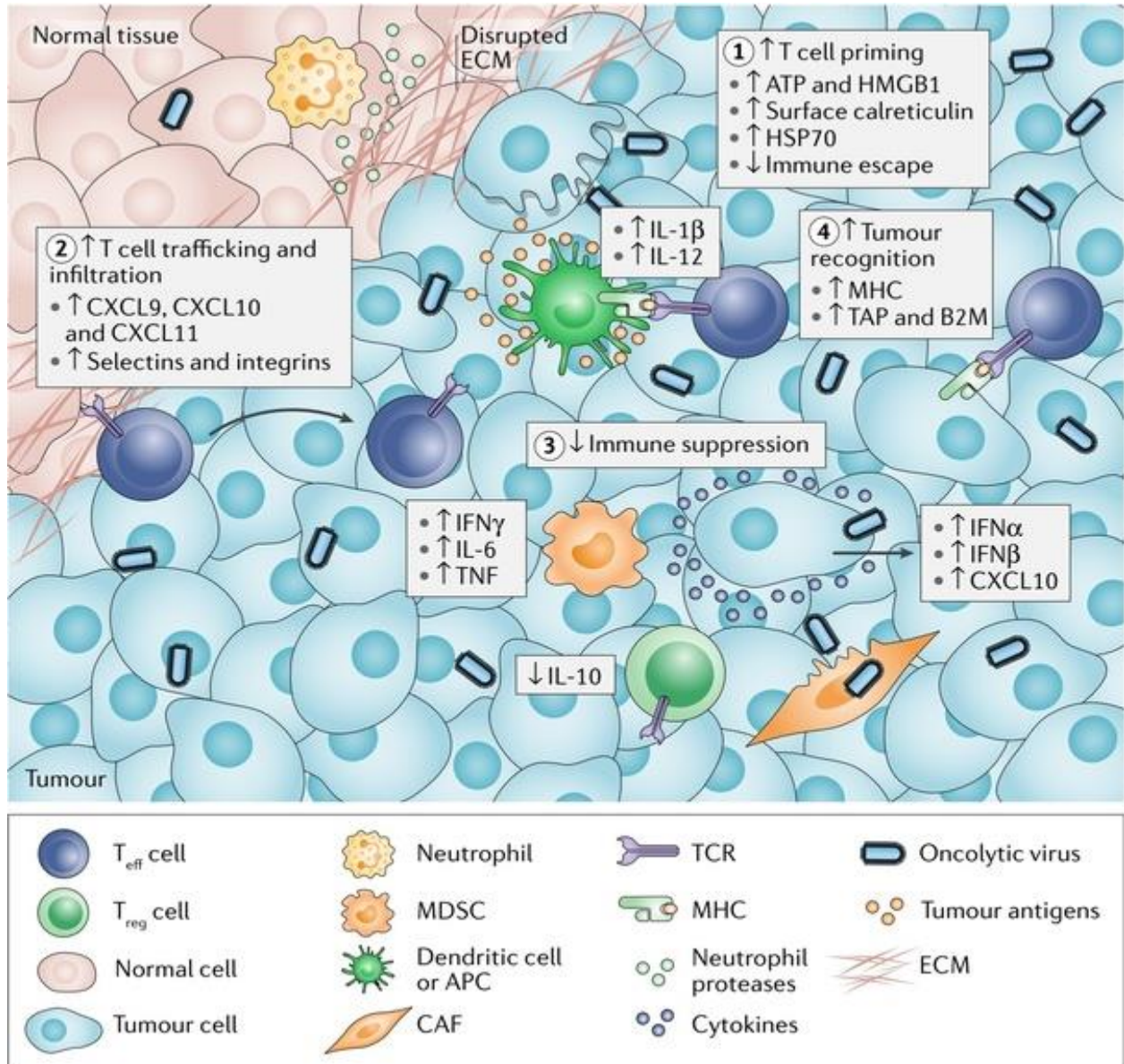
Les cancers ont besoin de l'irrigation sanguine pour se développer ; par conséquent, ils stimulent souvent la formation excessive de vaisseaux sanguins, un phénomène appelé "**angiogenèse tumorale**". Étonnamment, quelques virus oncolytiques comme le VSV et le virus vaccin peuvent infecter les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins tumoraux, alors que les cellules endothéliales vasculaires sont des cellules saines, qui ne sont pas censées être infectées. D'autres études ont révélé que les cellules cancéreuses stimulent la croissance des vaisseaux en produisant une quantité excessive de VEGF, qui active la voie VEGFR dans les cellules endothéliales vasculaires. La voie VEGFR activée d'une part favorise la prolifération de ces cellules, OTOH désactive la voie de l'interféron antiviral, les sensibilisant ainsi aux infections de certains virus. Ces virus fonctionnent donc comme une thérapie antiangiogénique.

Cependant, contrairement aux inhibiteurs de l'angiogenèse classiques, qui ne font que retarder la croissance des vaisseaux tumoraux, l'infection virale détruit directement ces vaisseaux, ce qui déclenche une coagulation sanguine massive et une nécrose tumorale ischémique.

Cette caractéristique des parois des vaisseaux sanguins tumoraux est particulièrement souhaitable pour l'administration intraveineuse (contrairement à la plupart des virus oncolytiques, qui sont administrés par injections intratumorales). Il est contre-intuitif que les vaisseaux sanguins tumoraux soient moins efficaces lors de l'administration du médicament, même s'ils fuient davantage. Par conséquent, les virus oncolytiques administrés par voie intraveineuse souffrent

d'une faible biodisponibilité. OTOH, l'infection directe des vaisseaux sanguins tumoraux a sauté l'étape inefficace de l'extravasation, améliore ainsi considérablement la biodisponibilité. Plusieurs essais cliniques en cours évaluent l'efficacité d'un virus de la vaccine oncolytique JX-594 dans le carcinome des cellules rénales et le carcinome hépatocellulaire [75]; les deux sont des tumeurs connues riches en vascularisation.

3-Activation immunitaire :



Etant donné que l'immunothérapie est devenue un sujet d'actualité de nos jours, il n'est pas surprenant que la plupart (sinon toutes) les équipes de virothérapie soulignent le potentiel des virus oncolytiques comme immunothérapie. En effet, les virus sont très efficaces pour déclencher l'activation immunitaire car leur réplication libère beaucoup de PAMP et de DAMP et favorise la "mort cellulaire immunogène" (CIM) des cellules cancéreuses infectées. De plus, de nombreux virus sont armés de transgènes immunomodulateurs pour accroître leur immunogénicité.

L'un des aspects les plus prometteurs des virus oncolytiques est que leur infection peut subvertir le microenvironnement tumoral par ailleurs immunosuppresseur (TME), transformant ces "tumeurs froides" en "tumeurs chaudes" enflammées [76], les rendant favorables à d'autres immunothérapies telles que les inhibiteurs aux points de contrôle et les cellules CAR-T.



CONCLUSION

Conclusion

Conclusion:

Avec le perfectionnement de la médecine vétérinaire, l'espérance de vie des animaux s'allonge et les maladies comme le cancer se font plus nombreuses et représentent une part non négligeable des consultations. Les techniques actuelles restent pour la plupart très invasives : chirurgies invasives, chimiothérapie avec de nombreux effets secondaires, et ce pour des résultats souvent peu probants. L'apport thérapeutique potentiel des virus oncolytiques représente une avancée conséquente et surtout l'apport d'une nouvelle technologie moins invasive pour lutter contre ce fléau. Les premiers résultats sont très encourageants. Malgré cela de nombreuses études restent à mener. En effet, peu de données sont disponibles sur les éventuels effets à long terme de tels traitements et des problèmes matériels pourraient freiner le développement en milieu vétérinaire de tels agents thérapeutiques (production, coût,..).

A terme, les possibilités offertes par l'utilisation des virus en tant qu'agents thérapeutiques sont nombreuses et variées. Cependant, l'utilité des virus ne s'arrête pas là, et avec leurs caractéristiques, de multiples utilisations sont envisageables contre d'autres maladies. Ils sont d'ailleurs déjà étudiés en médecine humaine dans le cadre de nombreuses maladies notamment génétiques. La connaissance de leur mode de fonctionnement, et de celui des maladies, permet presque de tout envisager sur le papier. Le plus difficile reste la mise en pratique, devant tenir compte des multiples facettes des interactions virus-hôte (système immunitaire, toxicité...).



Références

Référence

Références :

- [1] : <http://www.cliniqueveterinairecalvisson.com/article-veterinaire-88-12-tumeurs-et-cancers>
- [2] : <https://www.hopitalpourenfants.com/infos-sante/pathologies-et-maladies/vrai-ou-faux-les-tumeurs-ne-sont-pas-toutes-cancereuses>
- [3]: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/types-of-tumours/?region=qc#ixzz5IWuy4II5>
- [4] : <https://www.ifct.fr/index.php/fr/formation/item/1657-cellule-cancereuse>
- [5] : [http://www.imgt.org/IMGTeducation/Tutorials/index.php?article=Cancer&chapter=MolecularDe regulation&lang=FR&nbr=article](http://www.imgt.org/IMGTeducation/Tutorials/index.php?article=Cancer&chapter=MolecularDe%20regulation&lang=FR&nbr=article)
- [6] : <https://www.francois-roddier.fr/>
- [7] : <https://www.toutoupourlechien.com/lymphome-chez-le-chien.html>
- [8] : <https://www.toutoupourlechien.com/tumeurs-mammaires-chienne.html>
- [9] : <http://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=1280>
- [10]: (Juan Carlos2010): Guide clinique de cancérologie du chien et du chat/Juan Carlos Cartagena Albertus).
- [11] : <https://www.aufuret.ch/index.php/veterinaires/conseils-v%C3%A9t%C3%A9rinaire/132-le-complexe-fibrosarcome-f%C3%A9lin>
- [12] : <https://chats.ooreka.fr/astuce/voir/554023/fibrosarcome-du-chat>
- [13] : http://www2.vetagro-sup.fr/bib/fondoc/th_sout/th_pdf/2005Iyon068.pdf
- [14] : <https://catedog.com/chien/03-sante-chien/17-maladies-tumorales-chien/cancer-tumeur-sarcome-de-sticker-chien/>
- [15] : <https://www.cancer.ca/fr-ca/research-horizons/e/c/9/immunotherapy-promising-new-field-treatment/>
- [16] : http://oatao.univ-toulouse.fr/4210/1/hartmann_4210.pdf
- [17] : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016609349190024T>
- [18] :Cornelis JJ, Deleu L, Kock U, Rommelaere J. 2006. Parvovirusoncosuppression,p 365–378. In Kerr JR,Cotmore SF, Bloom ME, Linden RM, Parrish CR (ed), *Parvoviruses*. Hodder Arnold, London, United Kingdom.[Google Scholar](#)
- [19] : Rommelaere J, et al. 2010. Oncolytic parvoviruses as cancer therapeutics. Cytokine Growth Factor Rev.**21**:185–195.[CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)

Référence

- [20] : Grekova S, et al. 2010. Activation of an antiviral response in normal but not transformed mouse cells: a new determinant of minute virus of mice oncotropism. *J. Virol.* **84**:516–531. [Abstract/FREE Full Text](#) [Google Scholar](#)
- [21] : Hristov G, et al. 2010. Through its nonstructural protein NS1, parvovirus H-1 induces apoptosis via accumulation of reactive oxygen species. *J. Virol.* **84**:5909–5922. [Abstract/FREE Full Text](#) [Google Scholar](#)
- [22] : Ran Z, Rayet B, Rommelaere J, Faisst S. 1999. Parvovirus H-1-induced cell death: influence of intracellular NAD consumption on the regulation of necrosis and apoptosis. *Virus Res.* **65**:161–174. [CrossRefPubMed](#) [Google Scholar](#)
- [23] : Hristov G, et al. 2010. Through its nonstructural protein NS1, parvovirus H-1 induces apoptosis via accumulation of reactive oxygen species. *J. Virol.* **84**:5909–5922. [Abstract/FREE Full Text](#) [Google Scholar](#)
- [24] : Ohshima T, et al. 1998. Induction of apoptosis in vitro and in vivo by H-1 parvovirus infection. *J. Gen. Virol.* **79**(Pt 12):3067–3071. [PubMed](#) [Google Scholar](#)
- [25] : Di Piazza M, et al. 2007. Cytosolic activation of cathepsins mediates parvovirus H-1-induced killing of cisplatin and TRAIL-resistant glioma cells. *J. Virol.* **81**:4186–4198. [Abstract/FREE Full Text](#) [Google Scholar](#)
- [26] :
https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2002/10/medsci20021812p1282/medsci20021812p1282.html#S1
- [27] : <http://cancerres.aacrjournals.org/content/early/2019/05/14/0008-5472.CAN-18-2414>
- [28] : Fernandez M., Porosnicu M., Markovic D., Barber GN Virus de la stomatite vésiculaire génétiquement modifié en thérapie génique: Application au traitement de la maladie maligne. *J. Virol.* 2002; 76 : 895–904. doi: 10.1128 / JVI.76.2.895-904.2002. [[Article libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [29] : Balachandran S., Porosnicu M., Barber GN L'activité oncolytique du virus de la stomatite vésiculaire est efficace contre les tumeurs présentant une fonction aberrante de p53, de ras ou de myc et implique l'induction de l'apoptose. *J. Virol.* 2001; 75 : 3474 à 3479. doi: 10.1128 / JVI.75.7.3474-3479.2001. [[Article libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [30] : Stojdl DF, B. Lichty, S. Knowles, R. Marius, Atkins H., N. Sonenberg et Bell JC. Exploitation de défauts spécifiques de la tumeur dans la voie de l'interféron avec un virus oncolytique inconnu jusqu'alors. *Nat. Med.* 2000; 6 : 821–825. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Référence

- [31] : Ebert O., Shinozaki K., Huang TG, Savontaus MJ, Garcia-Sastre A., Woo SLC Virus de la stomatite vésiculeuse oncolytique pour le traitement du carcinome hépatocellulaire orthotopique chez des rats immunocompétents. *Cancer Res.* 2003; 63 : 611–613. [[Google Scholar](#)]
- [32] : Ebert O., Harbaran S., Shinozaki K., Woo SL Traitement systémique de métastases expérimentales du cancer du sein par le virus de la stomatite vésiculaire mutant chez des souris immunocompétentes. *Cancer Gene Ther.* 2005; 12 : 350–358. doi: 10.1038 / sj.cgt.7700794. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [33] : Altomonte J., R. Braren, S. Schulz, S. Marozin, EJ Rummeny, RM Schmid, Ebert O. Effets antitumoraux synergiques de la viroembolisation transartérielle pour le carcinome multifocal hépatocellulaire chez le rat. *Hépatologie.* 2008; 48 : 1864-1873. doi: 10.1002 / hep.22546. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [34] : Hastie E., DM Besmer, NR Shah, Murphy AM, Moerdyk-Schauwecker M., Molestina C., Roy LD, Curry JM, Mukherjee P., Grzelishvili VZ, Virus de la stomatite vésiculaire oncolytique dans un modèle immunocompétent de muc1-positif ou adénocarcinome canalaire pancréatique muc1-nul. *J. Virol.* 2013; 87: 10283-10294. doi: 10.1128 / JVI.01412-13. [[Article libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [35] : Huang TG, Ebert O., Shinozaki K., Garcia-Sastre A., Woo SL Oncolyse de métastases hépatiques du cancer colorectal par le virus de la stomatite vésiculaire recombinant chez des souris immunocompétentes. *Mol. Ther.* 2003; 8 : 434–440. doi: 10.1016 / S1525-0016 (03) 00204-1. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [36] : Balachandran S., Barber GN Traitement du virus de la stomatite vésiculeuse (VSV). *IUBMB Life.* 2000; 50 : 135-138. doi: 10.1080 / 713803696. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [37] : Stojdl DF, Abraham N., Knowles S., Marius R., Brasey A., Lichty BD, Brown EG, Sonenberg N., Bell JC La protéine kinase pkr dépendante de l'ARN double brin murin est nécessaire à la résistance au vésiculaire virus de la stomatite. *J. Virol.* 2000; 74 : 9580-9585. doi: 10.1128 / JVI.74.20.9580-9585.2000. [[Article libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [38] : Jenks N., R. Myers, SM Greiner, J. Thompson, Mader EK, A. Greenslade, GE Griesmann, Federspiel MJ, Rakela J., Borad MJ et al. Études d'innocuité concernant l'injection intrahépatique ou intratumorale du virus de la stomatite oncolytique vésiculeuse exprimant l'interféron- β chez des rongeurs et des primates non humains. *Fredonner. Gene Ther.* 2010; 21 : 451–462. doi: 10.1089 / hum.2009.111. [[Article libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [39] : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5423493/#B50-biomedicines-05-00008>

Référence

[40]: [https://www.cell.com/molecular-therapy-family/oncolytics/fulltext/S2372-7705\(16\)30013-4](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/oncolytics/fulltext/S2372-7705(16)30013-4)

[41] : Bischoff JR, Kirn DH, Williams A, Heise C, Horn S, Muna M, et al. An adenovirus mutant that replicates selectively in p53- deficient human tumor cells. *Science (New York, NY)*. 1996;274(5286):373-6.

[42] : Rao L, Debbas M, Sabbatini P, Hockenbery D, Korsmeyer S, White E. The adenovirus E1A proteins induce apoptosis, which is inhibited by the E1B 19-kDa and Bcl-2 proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992;89(16):7742-6.

[43] : Kaufman HL, Kohlhapp FJ, Zloza A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(9):642-62.

[44] : Huebner RJ, Rowe WP, Schatten WE, Smith RR, Thomas LB. Studies on the use of viruses in the treatment of carcinoma of the cervix. *Cancer*. 1956;9(6):1211-8.

[45] : Laborda E, Puig-Saus C, Cascallo M, Chillon M, Alemany R. Adeno-associated virus enhances wild-type and oncolytic adenovirus spread. *Human gene therapy methods*. 2013;24(6):372-80.

[46] : Kim KH, Dmitriev IP, Saddekni S, Kashentseva EA, Harris RD, Aurigemma R, et al. A phase I clinical trial of Ad5/3-Delta24, a novel serotype-chimeric, infectivity-enhanced, conditionallyreplicative adenovirus (CRAd), in patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2013;130(3):518-24.

[47] : You Z, Fischer DC, Tong X, Hasenburg A, Aguilar-Cordova E, Kieback DG. Coxsackievirus-adenovirus receptor expression in ovarian cancer cell lines is associated with increased adenovirus transduction efficiency and transgene expression. *Cancer gene therapy*. 2001;8(3):168-75.

[48] : Dmitriev I, Krasnykh V, Miller CR, Wang M, Kashentseva E, Mikheeva G, et al. An adenovirus vector with genetically modified fibers demonstrates expanded tropism via utilization of a coxsackievirus and adenovirus receptor-independent cell entry mechanism. *Journal of virology*. 1998;72(12):9706-13

[49] : Liapis H, Adler LM, Wick MR, Rader JS. Expression of alpha(v)beta3 integrin is less frequent in ovarian epithelial tumors of low malignant potential in contrast to ovarian carcinomas. *Human pathology*. 1997;28(4):443-

Référence

- [50] : Takagi-Kimura M, Yamano T, Tamamoto A, Okamura N, Okamura H, Hashimoto-Tamaoki T, et al. Enhanced antitumor efficacy of fiber-modified, midkine promoter-regulated oncolytic adenovirus in human malignant mesothelioma. *Cancer science*. 2013;104(11):1433-9.
- [51] : DeWeese TL, van der Poel H, Li S, Mikhak B, Drew R, Goemann M, et al. A phase I trial of CV706, a replication-competent, PSA selective oncolytic adenovirus, for the treatment of locally recurrent prostate cancer following radiation therapy. *Cancer research*. 2001;61(20):7464-72
- [52] : Chang J, Zhao X, Wu X, Guo Y, Guo H, Cao J, et al. A Phase I study of KH901, a conditionally replicating granulocytemacrophage colony-stimulating factor: armed oncolytic adenovirus for the treatment of head and neck cancers. *Cancer biology & therapy*. 2009;8(8):676-82.
- [53] : Chiocca EA, Abbed KM, Tatter S, Louis DN, Hochberg FH, Barker F, et al. A phase I open-label, dose-escalation, multiinstitutional trial of injection with an E1B-Attenuated adenovirus, ONYX-015, into the peritumoral region of recurrent malignant gliomas, in the adjuvant setting. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2004;10(5):958-66.
- [54] : Zhang J, Frolov I, Russell SJ. Gene therapy for malignant glioma using Sindbis vectors expressing a fusogenic membrane glycoprotein. *The journal of gene medicine*. 2004;6(10):1082-91.
- [55] : <http://ao.um5s.ac.ma/jspui/bitstream/123456789/14990/1/M-07%202016.pdf>
- [60] : <https://www.nature.com/articles/7700946#Sec8>
- [61] : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5432606/>
- [62] : Nemunaitis J, Edelman J . Selectively replicating viral vectors. *Cancer Gene Ther* 2002; **9**: 987–1000.
- [63]: Kirn D, Martuza RL, Zwiebel J . Replication-selective virotherapy for cancer: biological principles, risk management and future directions. *Nat Med* 2001; **7**: 781–787.
- [64]: Bischoff JR, Kim DH, Williams A, heise C, Horn S, Muna M *et al*. An adenovirus mutant that replicates selectively in p53-deficient human tumor cells. *Science*1996; **274**: 373–376.
- [65]: Dobbelstein M . Replicating adenoviruses in cancer therapy. *Curr Top Microbiol Immunol* 2004; **273**: 291–334.
- [66]: Lou E . Oncolytic herpes viruses as a potential mechanism for cancer therapy. *Acta Oncol* 2003; **42**: 660–671.

Référence

- [67]: DeWeese TL, van der Poel H, Li S, Mikhak B, Drew R, Goemann M *et al.* A phase I trial of CV706, a replication-competent, PSA selective oncolytic adenovirus, for the treatment of locally recurrent prostate cancer following radiation therapy. *Cancer Res* 2001; **61**: 7464–7472.
- [68]: Rodriguez R, Schuur ER, Lim HY, Henderson GA, Simons JW, Henderson DR . Prostate attenuated replication competent adenovirus (ARCA) CN706: a selective cytotoxic for prostate-specific antigen-positive prostate cancer cells. *Cancer Res* 1997; **57**: 2559–2563.
- [69]: Curiel DT . Strategies to adapt adenoviral vectors for targeted delivery. *Ann NY Acad Sci* 1999; **886**: 158–171.
- [70]: Goins WF, Wolfe D, Krisky DM, Bai Q, Burton EA, Fink DJ *et al.* Delivery using herpes simplex virus: an overview. *Methods Mol Biol* 2004; **246**: 257–299.
- [71]: https://tel.archives-ouvertes.fr/file/index/docid/952150/filename/vd_Touati_Walid.pdf
- [72]: Gabriel, R., Schmidt, M., and von Kalle, C. (2012). Integration of retroviral vectors. *Current opinion in immunology* 24, 592-597.
- [73] : Maier, P., von Kalle, C., and Laufs, S. (2010). Retroviral vectors for gene therapy. *Future microbiology* 5, 1507-1523.
- [74] : <https://fr.quora.com/Quel-est-le-m%C3%A9canisme-d'action-des-virus-oncolytiques-dans-le-traitement-du-cancer>
- [75] : <https://www.nature.com/articles/nm.3089>
- [76] : <https://www.scientificamerican.com/article/can-viruses-treat-cancer/>