



Institut des Sciences
Vétérinaires- Blida

Université Saad
Dahlab-Blida 1-



Projet de fin d'études en vue de l'obtention du
Diplôme de Docteur Vétérinaire

***Etude épidémiologique sur la tumeur
vénérienne transmissible canine dans le
centre Algérien***

Présenté par :

**MECHERAOUI Nabila
ALILOUCHE Lilia**

Devant le jury :

Président :	YAHIMI A.	MCB	ISV-BLIDA
Examineur :	SELLALI S.	MAB	ISV-BLIDA
Promoteur :	ADEL D.	MAA	ISV-BLIDA

Année universitaire : 2017/2018

REMERCIEMENTS

A Monsieur ADEL Djallal ;

pour avoir encadré notre travail avec beaucoup de rigueur,
pour avoir su nous conseiller,
pour votre sympathie et votre disponibilité,
sincère reconnaissance.

A Monsieur YAHIMI Karim ;

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de projet de fin d'étude,
hommage respectueux.

A Madame SELLALI Sabrina ;

pour avoir accepté de juger ce travail et de faire partie de ce jury de projet de fin d'étude,
ainsi que pour son amabilité et sa grande gentillesse,
sincères remerciements.

Et à l'ensemble des enseignants de l'institut des sciences vétérinaires de Blida ;

pour nous avoir prodigué la meilleure des formations.

DEDICACES

A Maman ;

pour ton soutien en toutes circonstances,
pour supporter mes caprices tous les jours,
merci .

A Papa ;

merci d'avoir cru en moi,
pour ta confiance et ta zen-attitude.

A Lotfi ;

pour ta bonne humeur et ta joie de vivre
A tous nos éclats de rires.

A Meriem ;

pour avoir été ma confidente,
merci pour toutes les critiques et les insultes quotidiennes.

A Yanis et Tarik ,

A votre grand cœur et votre empathie envers les autres

A toute l'équipe des 'chills' ;
merci pour toutes ces images qui resteront gravé dans ma mémoire.

A Lynda , Ahlem ;
pour avoir fait que ces 5 années ne soient pas si pénibles.

A toutes les filles de la cité 4 de Blida,
merci pour cette immersion dans la société algérienne.

Et pour finir à Salem,
pour être le pire chat de l'univers

Mecheraoui Nabila

A Maman ;

pour ce soutien de tous les jours , ton engagement,
pour tes encouragements et ta confiance sans faille,
Merci de m'avoir donné les moyens de réussir

A Papa ;

merci pour avoir toujours cru en moi,
pour ton soutien et ton grand cœur,
à notre complicité.

A mes sœurs ;

merci pour tous ces moments de bonheurs passés avec vous.

Je vous aime.

Allilouche Lilia

Résumé :

La tumeur vénérienne transmissible canine (TVTC) est une pathologie de l'appareil génital qui prolifère dans plusieurs régions du globe.

Notre enquête a eu pour but de démontrer l'existence et la prolifération de cette maladie dans le centre de l'Algérie.

Une étude épidémiologique a donc été faite dans les Wilayas : BLIDA –ALGER- BOUMERDES- BOUIRA-TIZI OUZOU, nous avons pour cela interrogé les vétérinaires praticiens des régions déjà citées.

Les résultats de notre enquête présume que l'ALGERIE et plus précisément le centre Algérien est touché par cette maladie.

Mots clés : tumeur transmissible, appareil génital, chien, sarcome de Sticker.

The abstract:

The Canine Transmissible Venereal Tumor (TVTC) is a pathology of the genital tract that proliferates in many parts of the globe.

Our investigation aimed to demonstrate the existence of this disease in central Algeria and its proliferation.

An epidemiological study was thus conducted in the Wilayas: BLIDA-ALGER-BOUMERDES-BOUIRA-TIZI OUZOU. To carry-on out the study, we interviewed the veterinary practitioners of the regions already mentioned.

The results of our investigation prove that ALGERIA and more specifically the Algerian center is affected by this disease.

Key words: transmissible tumor, genital tract, dog, Sticker sarcoma.

ملخص:

الورم التناسلي القابل للنقل هو مرض الجهاز التناسلي المستوطنة في أجزاء كثيرة من العالم. يهدف تحقيقنا إلى إظهار وجود وانتشار هذا المرض في وسط الجزائر. وهكذا تم إجراء دراسة وبائية في الولايات: البليدة - بومرداس - الجزائر - البويرة - تيزي وزو ، ولهذا السبب أجرينا استجواب مع الممارسين البيطريين في المناطق المذكورة بالفعل. نتائج تحقيقنا تثبت أن الجزائر وبالتحديد المركز الجزائري يتأثر بهذا المرض.

الكلمات الرئيسية: الورم القابل للانتقال ، المسالك التناسلية ، الكلب ، ساركوما ستيكر.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
-------------------	---

PREMIERE PARTIE : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : RAPPELS ANATOMIQUES

A. L'anatomie de l'appareil génital du chien.....	2
B. L'anatomie de l'appareil génital de la chienne.....	4

CHAPITRE II : DEVELOPPEMENT TUMORAL ET DISSEMINATION METASTATIQUE

I Caractéristiques des tumeurs.....	7
I.A. croissance tumorale.....	8
I.B. tumeurs malignes et bénignes.....	8
II. Carcinogénèse.....	10
II.A. Carcinogénèse à plusieurs étapes.....	10
II.A.1. Initiation.....	10
II.A.2.Promotion.....	11
II.A.3. Progression.....	11
II.B. Bases moléculaires : proto-oncogène, oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs.....	12
II.C. Altérations fonctionnelles nécessaires	13
II.C.1. Modulation de croissance: insensibilité aux facteurs de croissance et aux inhibiteurs de croissance.....	13

II.C.2. Echappement à l'apoptose.....	14
II.C.3.Capacité de réplication illimité.....	14
II.D. Instabilité génomique	15
III. Dissémination métastatique.....	16

CHAPITRE III : LES TUMEURS DE L'APPAREIL GENITAL DE L'ESPECE CANINE

A. Les tumeurs de l'appareil génital de la chienne	17
A.1-Tumeurs utérines chez les chiennes.....	17
A.1.a. Symptômes.....	17
A.1.b. Diagnostic.....	17
A.1.c. Traitement.....	18
A. 2-Tumeurs ovariennes chez les chiennes....	18
A.2.a. Symptômes.....	19
A.2.b. Diagnostic.....	19
A.2.c. Traitement.....	19
A. 3-Tumeurs de la vulve et du vestibule chez les chiennes.....	20
A. 4-Tumeurs vaginales chez les chiennes.....	20
B. Les tumeurs de l'appareil génital du chien.....	21
B.1-Tumeurs de la prostate chez les chiens	21
B.1.a. Symptômes.....	21
B.1.b. Diagnostic.....	21

B.1.c. Traitement.....	22
B.2-Tumeurs du testicule chez le chien.....	22
B.2.a. symptômes	23
B.2.b. traitement.....	23
B. 3-Tumeurs du pénis chez les chiens.....	23
B. 4 -Tumeurs du scrotum chez les chiens.....	24

CHAPITRE IV : LA TUMEUR VENERIENNE TRANSMISSIBLE CANINE TVTC

A. Origine et répartition géographique.....	25
B. Epidémiologie.....	27
C. Transmission.....	27
D. Présentation clinique.....	29
E. Caractéristiques anatomo-pathologiques.....	31
E.1. Caractéristiques macroscopiques.....	32
E.2. Caractéristique cytologique.....	33
E.3. Caractéristique histologique.....	35
E.4. Caractéristique ultra structurale.....	37
F. Diagnostic.....	39
G. Traitement et pronostic.....	40
G.1.L'exérèse chirurgicale.....	40

G.2.La radiothérapie.....	41
G.3.L'immunothérapie.....	42
G.4.La chimiothérapie	42

DEUXIEME PARTIE : PARTIE EXPERIMENTALE

1.OBJECTIF.....	44
2. LIEU ET DUREE DE L'EXPERIMENTATION.....	44
3. MATERIEL ET METHODE.....	44
3.1. Matériel.....	44
3.2. Méthode.....	44
3.2. A. Modalité de recueil de données.....	44
3.2. B. Mise en forme et saisie des données.....	45
4. RESULTATS ET DISCUSSIONS.....	45
4.1. La durée d'expérience des vétérinaires interrogés.....	45
4.2. Les cas de tumeurs de l'appareil génital reçus pas les vétérinaires.....	46
4.3. Le profil des animaux atteints.....	46
4.4. Les différents sites de localisation de tumeurs.....	49
4.5. L'aspect clinique des tumeurs rencontrées.....	50
4.6. Présence de métastases.....	52
4.7. L'approche thérapeutique des vétérinaires.....	53
4.8. Le taux de récidence des tumeurs.....	53

5. CONCLUSION.....54

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....

ANNEXE.....

LISTE DES TABLEAUX

Tableau° 1 : Comparaison entre tumeurs bénignes et malignes.....	9
Tableau° 2 : Sites métastatiques habituels des tumeurs fréquentes des carnivores domestiques.....	20
Tableau n°3 : La durée d'expérience des vétérinaires interrogés.....	45
Tableau n°4 : Le nombre de vétérinaires ayant reçus des chiens présentant une tumeur du tractus génital.....	46
Tableau n°5 :l'âge moyen des cas reçus par les vétérinaires.....	47
Tableau 6 : stérilisation des animaux reçus par les vétérinaires.....	48
Tableau n°7 : Les différentes localisations des tumeurs rencontrées au niveau du tractus génital.....	49
Tableau n°8 : Présence ou non de saignements dans les tumeurs.....	50
Tableau n°9 : Forme des tumeurs rencontrées.....	51
Tableau n°10 : Présence ou non de métastases.....	52
Tableau n°11 : Les démarches thérapeutiques suivis par les vétérinaires.....	53
Tableau n°12 : le nombre de récurrence observé chez les vétérinaires praticiens.....	54

LISTE DES FIGURES

Figure n°1 :Appareil génital du chien mâle.....	2
Figure n° 2 :Schéma simplifié de coupe longitudinale de pénis de chien, montrant l'os pénien et les bulbes érectiles	4
Figure n°03 :Schéma de l'appareil génital de la chienne.....	4
Figure n°4 : Prévalences estimées de la tumeur vénérienne transmissible canine dans le monde.....	26
Figure n°5 : Aspects macroscopiques de tumeurs vénériennes transmissibles canines génitales et extra-génitales.....	32
Figure n°6 : Aspect cytologique de la tumeur vénérienne transmissible canine.....	33
Figure n°7 : Arbre décisionnel pour le diagnostic des principales tumeurs à cellules rondes chez le chien.....	34
Figure n°8 : Coupe histologique de la tumeur vénérienne transmissible canine.....	36
Figure n°9 : Ultra structure des cellules de la tumeur vénérienne transmissible canine...	38
Figure n°10 : La durée d'expérience des vétérinaires interrogés sous forme d'histogramme.....	45
Figure n°11 : Le pourcentage de vétérinaires praticiens ayant eu à faire à des cas de tumeurs de l'appareil génital chez le chien.....	46

Figure n°12 : l'âge moyen des cas reçus par les vétérinaires	47
Figure n°13 : Pourcentage des chiens stérilisés présentant des tumeurs du tractus génital.....	48
Figure n°14 : Les différentes localisations des tumeurs génitales.....	49
Figure n°15 : Présence ou non de saignements dans les tumeurs	50
Figure n°16 : forme des tumeurs rencontrées.....	51
Figure n°17 : Digramme représentant présence de dissémination métastatique.....	52
Figure n°18 : les traitements envisagés par les vétérinaires praticiens.....	53
Figure n°19 : Pourcentage de présence de récurrence chez les animaux traités.....	54

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACTH : Hormone corticotrope

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADNmt : Acide désoxyribonucléique mitochondrial

AgNOR : *Argyrophilic Nuclear Organizer Region*

ARN : Acide ribonucléique

ARNm : 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*

POMC : Proopiomélanocortine

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*

VEGF-A : *Vascular endothelial growth factor α*

INTRODUCTION :

Le cancer est généralement une maladie sporadique. Une tumeur émerge dans un organisme quand une cellule subit des mutations qui lui permettent, entre autres, une prolifération illimitée. 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 (Crozet, Guillaume , 2018)

Il existe actuellement plusieurs cancers transmissibles qui se propagent naturellement au sein de populations animales, repoussant ainsi toutes les barrières supposées au développement du cancer. Il s'agit de la tumeur vénérienne transmissible canine, de la tumeur faciale transmissible du diable de Tasmanie et des néoplasies disséminées des bivalves. 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.

La tumeur vénérienne transmissible canine ou TVTC est une terrible maladie pour les chiens. Elle apparaît au niveau organes copulateurs des mâles et des femelles et se propage d'un individu à l'autre lors de l'accouplement, voire par morsure ou léchage. Un tel cancer contagieux est une rareté dans la nature (Crozet, Guillaume , 2018).

Notre travail consiste à réaliser une enquête sur les tumeurs vénériennes, à fin de vérifier l'existence de la maladie dans la région centre de l'Algérie. Cette enquête nous permettra en outre , de déterminer quelques éléments épidémiologiques et cliniques liées aux tumeurs vénériennes et notamment celles transmissibles.

PREMIERE PARTIE : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : RAPPELS ANATOMIQUES

A . L'ANATOMIE DE L'APPAREIL GENITAL DU CHIEN

L'appareil génital mâle est constitué des organes qui produisent, transportent et introduisent les spermatozoïdes dans le tractus génital femelle. En plus de la fonction de production des spermatozoïdes (au cours d'un processus appelé spermatogenèse), l'appareil génital mâle joue un rôle essentiel dans la sécrétion des hormones sexuelles mâles. Le pénis participe également à l'élimination de l'urine. Les organes génitaux mâles comprennent le scrotum, les testicules, les glandes accessoires de la reproduction (prostate essentiellement), les conduits d'évacuation (canaux déférents et l'urètre) et le pénis (Rozenbaum Magalie et Corre Justine , 2004) .

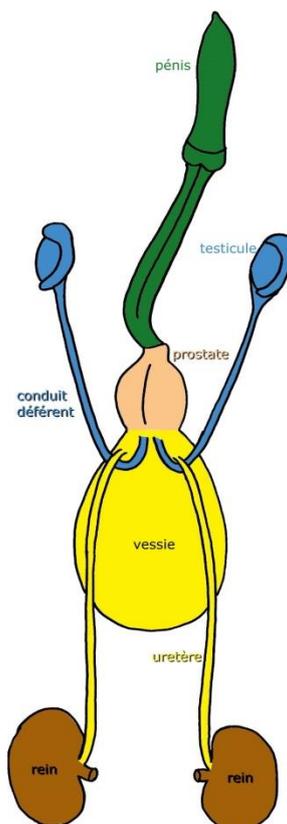


Figure1 Appareil génital du chien mâle.

Les testicules : Ces gonades fabriquent les spermatozoïdes ainsi que des hormones dont la testostérone est la principale. Chez le fœtus, les testicules sont situés dans l'abdomen, en arrière des reins. Ils migrent pour atteindre leur position définitive dans le scrotum vers l'âge de 7 semaines après la naissance. Au cours de la migration, les testicules franchissent la paroi abdominale (constituée du péritoine et des muscles abdominaux) au travers de brèches appelées anneaux inguinaux. Un chiot nouveau-né peut donc avoir des testicules intra-abdominaux ou scrotaux. A 42 jours, 97% des chiots ont leurs testicules en place mais ils peuvent descendre spontanément jusqu'à l'âge de 6 mois. Le défaut de descente d'un ou des deux testicules se nomme l'ectopie testiculaire (ou cryptorchidie).

Les voies de stockage et de transport du sperme sont constituées, à droite comme à gauche, de l'épididyme, du conduit déférent ainsi que d'une partie de l'urètre. Les spermatozoïdes subissent une maturation pendant leur trajet dans l'épididyme (cf. spermatogenèse) puis ils sont stockés dans la partie terminale de celui-ci. Pendant la phase préliminaire de l'éjaculation, les spermatozoïdes sont chassés dans le conduit déférent qui s'abouche à l'urètre au niveau de la prostate. Il y a donc une convergence des voies génitales et urinaires (Michèle Landry et Sophie Mangematin , 2008).

Le pénis : est l'organe de la copulation. Son extrémité distale, appelée gland, est protégée par le fourreau. Le gland comporte un os pénien au centre et deux bulbes érectiles qui forment des renflements à sa base. L'os pénien permet la pénétration du pénis dans le vagin alors que l'érection est incomplète. En cas de traumatisme (par exemple un accouplement violent), cet os pénien peut être fracturé. Cette fracture a fréquemment des conséquences désastreuses sur l'avenir reproducteur du chien (incapacité à saillir). Les bulbes érectiles augmentent de volume pendant la phase d'accolement de l'accouplement, ce qui empêche la séparation des deux partenaires. Il est donc déconseillé de chercher à séparer deux chiens lors de l'accouplement (Michèle Landry et Sophie Mangematin , 2008).

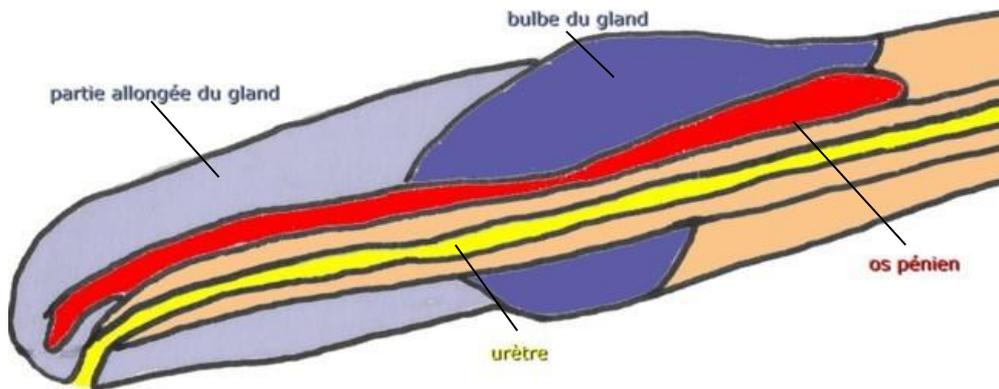


Figure2 Schéma simplifié de coupe longitudinale de pénis de chien, montrant l'os pénien et les bulbes érectiles

B. L'ANATOMIE DE L'APPAREIL GENITAL DE LA CHIENNE

L'appareil génital femelle comprend la vulve, les organes internes et les mamelles. Les organes internes sont les ovaires, les trompes utérines, l'utérus et le vagin.

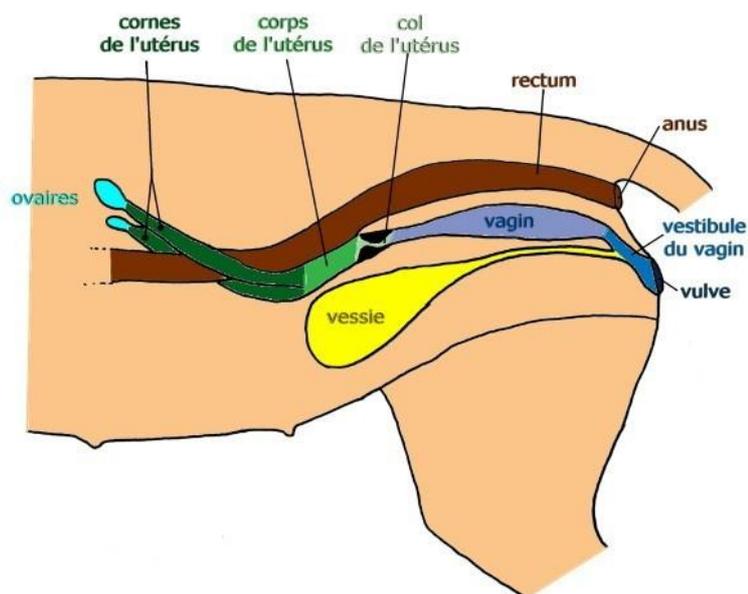


Figure3 Schéma de l'appareil génital de la chienne.

Les ovaires sont situés en arrière des reins. Ce sont deux gonades d'environ 1,5cm de long (chez une chienne de taille moyenne) qui produisent le ovocytes au cours d'un processus appelé ovogenèse et des hormones sexuelles femelles.

Les hormones produites sont la Progestérone et les oestrogènes. Elles jouent un rôle primordial dans les modifications physiques et comportementales liées au cycle sexuel, le maintien de la gestation et le déclenchement de la mise bas, (Rozenbaum Magalie et Corre Justine , 2004) .

Les trompes utérines correspondent à l'extrémité des cornes de l'utérus, elles ont une forme d'entonnoir qui s'ouvre vers les ovaires. Elles recueillent les ovocytes libérés par les ovaires au moment de l'ovulation .C'est dans les trompes que se déroule la fécondation.

L'utérus de la chienne a une forme en Y avec un pied court et de très longues branches. Le pied du Y correspond au corps de l'utérus alors que les branches du Y représentent les cornes dans lesquelles se développeront les fœtus. Chez une chienne de taille moyenne, la longueur de l'utérus est environ de 18 cm (une quinzaine pour les cornes et 3 à 4 pour le corps). La paroi de ces cornes a une structure particulière composée de deux couches principales : l'endomètre et le myomètre.

L'utérus communique avec le vagin par le **col de l'utérus**.

Le vagin, situé en arrière de l'utérus, accueille -avec le vestibule- le pénis du mâle lors de l'accouplement.

Le vestibule du vagin est la partie des voies génitales située entre le vagin et la vulve. Il fait partie (avec la vulve) du sinus uro-génital, c'est-à-dire de la partie commune des appareils urinaire et génital. En effet, c'est au niveau du plancher du vestibule que débouche l'urètre, par un petit orifice appelé méa urinaire.

-Le vestibule est coudé : sa partie terminale, située proche de la vulve, est orientée presque verticalement vers le haut. Il fait ensuite un coude et devient horizontal. Lorsqu'un vétérinaire

introduit un instrument (pour réaliser un frottis vaginal par exemple) dans le vagin, il s'oriente donc verticalement en direction du dos.

-Le vestibule du vagin possède un muscle constricteur puissant qui se resserre en arrière du pénis du mâle lors de l'accouplement. Cela présente l'intérêt de prolonger l'érection et de favoriser les contractions du vagin qui aident à la remontée des spermatozoïdes. Du fait de cette particularité anatomique et de la présence de bulbes érectiles à la base du pénis, le mâle et la femelle restent accrochés l'un à l'autre et ne peuvent plus se séparer en fin d'accouplement, pour une durée variant de quelques minutes à une heure (cf. phase d'accolement). C'est pourquoi il ne faut jamais séparer deux chiens qui s'accouplent, sous peine de les blesser sérieusement.

La vulve correspond à la partie externe des organes génitaux. Elle est composée de deux lèvres verticales réunies au niveau des commissures. La commissure ventrale (celle du bas) abrite le clitoris.

La vulve gonfle lors des chaleurs. Chez une chienne stérilisée elle reste petite. A l'inverse, chez une chienne multipare ,elle peut rester volumineuse tout au long de l'année.

Les mamelles ne font pas partie de l'appareil génital à proprement parler mais jouent un rôle dans la fonction de reproduction (Michèle Landry et Sophie Mangematin , 2008).

Elles sont au nombre de 5 paires (deux paires dites « thoraciques », situées de part et d'autre du sternum ; deux paires dites « abdominales », situées sous le ventre et une paire dite «Inguinale»,située entre les pattes arrière. Une chienne peut avoir une ou deux mamelles en plus ou en moins, cela n'a aucune conséquence et ne compromet pas une lactation future. Il faut cependant veiller à ne pas confondre une mamelle surnuméraire avec un kyste ou une tumeur ; en cas de doute ne pas hésiter à consulter son vétérinaire.

La taille des mamelles varie avec l'âge, le nombre de portées, l'état d'embonpoint de la chienne. En dehors des périodes de lactation, leur emplacement est presque uniquement marqué par la présence des papilles (ou tétines). Elles deviennent plus volumineuses pendant la lactation (Rozenbaum Magalie et Corre Justine , 2004) .

CHAPITRE II : DEVELOPPEMENT TUMORAL ET DISSEMINATION METASTATIQUE

En médecine vétérinaire, le praticien n'est en général confronté qu'à un court moment de l'existence d'une tumeur : son expression clinique. Ceci est d'autant plus vrai dans le cadre des métastases cutanées de tumeurs non cutanées, et à fortiori de tumeurs internes, que leur découverte est fréquemment antérieure au diagnostic de la tumeur initial. Toutefois, l'histoire naturelle de la tumeur débute bien avant son émergence clinique et s'achève à la mort du patient. En amont surviennent différentes étapes de développement de la tumeur. Des stades précancéreux à l'émergence de métastases visibles nous étudierons les étapes de l'évolution des tumeurs ainsi que leurs caractéristiques principales.

I. CARACTERISTIQUES DES TUMEURS :

Une néoplasie est une « néoformation » composée de cellules, initialement dérivées d'un tissu normal. Elles ont subi des changements génétiques qui leur permettent de devenir relativement indépendantes des systèmes de régulation de la croissance et de s'étendre au-delà de leurs limites anatomiques normales. D'autres termes communs utilisés pour parler de néoplasmes se réfèrent à leur apparence ou comportement : tumeur et cancer. Le terme de tumeur ou de néoplasme s'utilise indépendamment du caractère malin ou bénin tandis que le terme cancer décrit toujours une croissance maligne. Les tumeurs bénignes n'envahissent pas les tissus adjacents et ne se dispersent pas dans l'organisme. Les tumeurs malignes - si elles ne sont pas traitées - envahissent localement l'organisme et peuvent s'y disséminer par métastases et, finalement, le tuer. (Kusewitt et Rush , 2007)

I.A. CROISSANCE TUMORALE :

Le temps nécessaire à une tumeur pour devenir détectable est appelé période latente. La masse détectable la plus petite fait environ 1 cm de diamètre et contient 10⁹ cellules. Pour qu'une unique cellule transformée forme une tumeur de cette taille elle doit subir environ 30 cycles cellulaires, sous condition que toutes les cellules filles soient viables et puissent se diviser. Il faut donc, pour la plupart des tumeurs, plusieurs années de développement pour devenir détectables. Cependant, à partir du moment où elles sont cliniquement détectables, les tumeurs peuvent sembler grossir très vite. Ceci s'explique par le fait qu'il faut seulement 10 cycles cellulaires pour transformer une tumeur de 1 g en une tumeur de 1 kg. En réalité le temps de doublement du volume varie considérablement selon la vitesse de division cellulaire, la fraction de cellules qui sont compétentes pour se diviser et le taux de mortalité cellulaire. En général les tumeurs bénignes grossissent moins vite que les tumeurs malignes. Il existe cependant de nombreuses variations. De plus, la croissance dépend - et de manière imprévisible - de l'apport sanguin, des effets des facteurs de croissance extrinsèques tels que les hormones, de l'efficacité de la réponse immunitaire, et de l'émergence de sous populations de cellules particulièrement agressives. (Argyle et Khana , 2007)

I.B. TUMEURS MALIGNES OU BENIGNES :

La différence la plus importante entre les tumeurs malignes et bénignes se situe dans le fait que les tumeurs malignes sont capables d'envahir localement et de métastaser au niveau systémique, ce que les tumeurs bénignes sont incapables de faire.

De nombreux critères (morphologiques, de comportement) sont utilisés pour prédire le caractère malin d'une néoplasie. Bien que les tumeurs malignes et bénignes soient toutes deux composées de cellules proliférant, les tumeurs malignes ont un potentiel de réplication illimité. Les tumeurs sont indépendantes des facteurs de croissance exogènes et sont insensibles aux signaux inhibiteurs de croissance de leur environnement. De plus, les cellules malignes sont plus aptes que les bénignes à échapper à la mort cellulaire programmée (apoptose) et à la

réponse cytotoxique immunitaire de l'hôte. Comparativement aux tumeurs bénignes, les tumeurs malignes stimulent de manière marquée l'angiogénèse, ce qui leur assure un apport nutritionnel adéquat.

Tous les tissus présentent une morphologie, macroscopique et microscopique, spécifique qui varie peu entre les individus d'une même espèce. Les tissus néoplasiques perdent ces aspects différenciés de morphologie cellulaire et d'organisation. La perte des caractères morphologiques du tissu mature (taille, aspect du cytoplasme, du noyau, forme...) est souvent accompagné par une perte de fonction et le développement d'un comportement agressif (altération de l'adhésion, mobilité, sécrétion de protéases...).

Puisque certains processus bénins évoluent en processus malins et que certains néoplasmes malins peuvent développer une agressivité croissante au cours du temps (la progression maligne), les tumeurs sont affectées d'un grade, afin de refléter où elles se situent sur la ligne menant de la bénignité au stade hautement malin, et d'un stade afin de définir l'extension de la dissémination tumorale. L'association du grade et du stade permet d'indiquer un pronostic pour l'hôte et de déterminer les stratégies thérapeutiques adaptées (Kusewitt et Rush, 2007)

Tableau 1 : Comparaison entre tumeurs bénignes et malignes, d'après Kusewitt et Rush

	Tumeurs bénignes	Tumeurs malignes
Différentiation cellulaire	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Les cellules semblent bien différenciées ❖ Organisation similaire à celle du tissu d'origine ❖ Peu ou pas d'anaplasie 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Manque de différenciation fréquent ❖ Structure souvent atypique ❖ Degré variable d'anaplasie
Vitesse de croissance	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Extension lente et progressive ❖ Peu d'images de mitose ❖ Images de mitose d'apparence normale 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Croissance lente à rapide ; taux de croissance erratique ❖ Images de mitose souvent nombreuses ❖ Parfois images anormales de mitose
Invasion locale	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Pas d'invasion ❖ Croissance cohésive ❖ Présence fréquente d'une capsule 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Invasion locale ❖ Croissance infiltrante ❖ Généralement pas de capsule
Métastases	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Pas de métastases 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Métastases fréquentes (critère définitif de malignité)

II. CARCINOGENESE

II.A. CARCINOGENESE A PLUSIEURS ETAPES

Le cancer est le résultat phénotypique d'une série d'évènements, génétiques et non génétiques, qui peuvent se produire sur une longue période de temps. La majeure partie des néoplasies se développe selon un processus de carcinogénèse à plusieurs étapes. Cette théorie est basée sur le fait qu'il faut, au moins, deux mutations avant l'induction du phénotype malin. Il y a 3 étapes de base impliquées dans la carcinogénèse et qui permettent de générer une cellule cancéreuse à partir d'une cellule normale. (Argyle et Khana , 2007 ;London et Vail 1996)

II.A.1. INITIATION :

L'étape d'initiation est une étape rapide qui affecte le matériel génétique de la cellule. Des agents initiateurs (carcinogènes) induisent des changements permanents et irréversibles dans l'ADN d'une cellule. La synthèse d'ADN est nécessaire pour fixer (irréversiblement) le stade initié. L'évènement initiateur n'est pas suffisant pour induire la transformation néoplasique. Ces cellules sont morphologiquement normales et peuvent rester quiescentes pendant des années. Cependant, elles contiennent des mutations qui leur apportent, sous certaines conditions, un potentiel de croissance supérieur. Par exemple, une cellule initiée peut répondre plus fortement aux signaux mitotiques ou être plus résistante aux signaux d'apoptose que ses voisines. (Kusewitt et Rush , 2007)

II.A.2. PROMOTION :

L'étape suivant l'initiation est appelée promotion. Si, à l'issue de l'initiation, la cellule ne répare pas ses dommages cellulaires, des facteurs de promotion peuvent engager la cellule dans le processus de carcinogénèse vers l'apparition du phénotype malin. La promotion tumorale peut être causée par le même agent que l'agent initiateur ou par des promoteurs de croissance normaux ou des hormones.(Argyle et Khana , 2007). Des agents promoteurs permettent des modifications tissulaires et cellulaires réversibles. Ils ne sont pas capables d'induire une transformation néoplasique s'ils n'agissent pas sur des cellules initiées au préalable. L'action de l'agent promoteur est réversible jusqu'à l'apparition de la première cellule autonome tumorale. Ces agents peuvent induire des changements de morphologie, d'index mitotique ou de degré de différenciation cellulaire mais n'altèrent pas le génome à proprement parler. En général, les agents promoteurs ne sont pas mutagéniques. Cependant, ils altèrent l'expression de gènes, dans les cellules initiées et non initiées, et peuvent créer, ainsi, un environnement dans lequel les cellules initiées ont une croissance favorisée. En d'autres termes, la promotion sert à augmenter la population cellulaire initiale et modifie son phénotype afin d'augmenter la probabilité qu'une autre modification génomique irréversible se produise. (London et Vail 1996)

II.A.3. PROGRESSION :

Les agents de progression sont capables de convertir une cellule qui a été initiée, ou une cellule en phase de promotion, en une cellule exprimant un phénotype malin, capable de se développer en un néoplasme. Ces agents induisent des altérations du génome, affectant le taux de croissance, les propriétés d'invasion et les capacités à métastaser. Alors que l'initiation conduit, en général, à une altération plus discrète du génome, la promotion est associée à une modification génomique majeure. (kusewitt et Rush , 2007 ; London et Vail 1996)

Plus simplement, pour qu'une tumeur apparaisse, le génome doit être altéré, de manière irréversible, au moins deux fois. La phase de promotion augmente la probabilité qu'une cellule altérée une fois (initiation) soit altérée une seconde fois (progression) . Cette séquence d'évènements, dans la formation tumorale, est la conséquence de changements génétiques. Depuis le début des années 1980, la recherche sur le cancer a révélé que le cancer est une maladie impliquant des changements dynamiques dans le génome. La découverte de gènes appelés oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeur a permis d'améliorer notre compréhension de la carcinogénèse.

II.B. BASES MOLECULAIRES : PROTO-ONCOGENES, ONCOGENES ET GENES SUPPRESSEURS DE TUMEUR :

Les proto-oncogènes sont des séquences normales d'ADN dont la fonction est de réguler la réponse cellulaire face à des signaux externes qui stimulent sa croissance et sa différenciation. Ces gènes n'initient pas la croissance tumorale lorsqu'ils sont intacts. Dans une cellule normale, l'expression des produits des proto-oncogènes est très bien régulée, permettant une croissance, un développement et un fonctionnement cellulaires normaux.(London et Vail 1996).

On peut diviser leur site et mode d'action, dans la cellule normale, selon cette classification : les facteurs de croissance, les récepteurs aux facteurs de croissance, les protéines kinases, les transducteurs de signaux ainsi que les protéines nucléaires et les facteurs de transcription. (Argyle et Khana , 2007).

Les proto-oncogènes sont qualifiés d'oncogènes si leur niveau d'expression, ou leur produit, est altéré de telle manière que la cellule gagne un potentiel de transformation maligne. La conversion d'un proto-oncogène en un oncogène est le résultat d'une modification du matériel génétique du tissu cible. L'allèle activé de l'oncogène domine l'allèle originel : seul un allèle a besoin d'être modifié pour obtenir un changement de phénotype. Plusieurs mécanismes existent grâce auxquels un oncogène peut être activé de manière aberrante. De plus, n'importe quel oncogène peut être altéré, de plusieurs façons, ce qui induit plusieurs anomalies dans la protéine qu'il code. La majorité des oncogènes altère la progression de

signaux en corrompant la fonction membranaire normale ou les protéines nucléaires ou cytoplasmiques qui permettent la transduction des signaux cellulaires. La conséquence de ce type d'évènement peut être la production de nouvelles protéines, la perte du contrôle de la différenciation ou de la prolifération et la production d'un nouveau produit génétique suite à la perte de la régulation adéquate. (Argyle et Khana , 2007 ; London et Vail 1996).

Plus récemment, une autre classe de gènes intervenant dans la carcinogénèse a été identifiée : les gènes suppresseurs de tumeur, également connus sous le nom d'antioncogènes. Les produits de ces gènes interviennent pour restreindre ou inhiber la prolifération cellulaire. Si les gènes suppresseurs de tumeur sont perdus, la prolifération cellulaire peut devenir incontrôlée, permettant le développement d'un cancer. Les deux allèles des gènes suppresseurs de tumeur doivent être affectés pour que des changements de phénotype soient observés. (Argyle et Khana , 2007).

Il a été démontré que l'expression d'un oncogène n'est pas suffisante pour causer une tumeur. De plus, au moins deux oncogènes mutés ou délétés doivent coopérer pour que la tumeur soit maligne.(London et Vail 1996)

II.C. ALTERATIONS FONCTIONNELLES NECESSAIRES :

II.C.1. MODULATION DE CROISSANCE: INSENSIBILITE AUX FACTEURS DE CROISSANCE ET AUX INHIBITEURS DE CROISSANCE

Les cellules sont en dialogue permanent avec leur environnement ce qui permet de maintenir l'homéostasie de l'organisme. Un échange constant d'informations existe entre les cellules, via des médiateurs solubles dont les facteurs stimulateurs de croissance, les facteurs inhibiteurs de croissance et les hormones. Ces médiateurs permettent un contrôle précis de la croissance des cellules non néoplasiques. D'un autre côté, les cellules néoplasiques perdent, souvent, à la fois leur dépendance vis-à-vis des facteurs de croissance extrinsèques et leur sensibilité aux facteurs inhibiteurs provenant de leur environnement. Tout ceci aboutit à une

absence de réponse aux besoins de l'organisme et à l'augmentation de la capacité à mener une croissance autonome. (Kusewitt et Rush , 2007).

II.C.2. ECHAPPEMENT A L'APOPTOSE :

Les cellules néoplasiques échappent aux limites de la division cellulaire, deviennent indépendantes des facteurs de stimulation de croissance exogènes et des facteurs inhibiteurs et perdent également leur sensibilité aux signaux apoptotiques. Le potentiel de prolifération illimité est une caractéristique des néoplasies, particulièrement des néoplasmes malins. La plupart des cellules cancéreuses acquièrent une résistance à la mort cellulaire programmée. La majorité des cellules tumorales font échouer l'apoptose par une inactivation fonctionnelle du gène p53, considéré comme une molécule pré-apoptotique clé. En développant des mécanismes d'inactivation des facteurs de mort cellulaire, ces cellules tumorales échappent à l'apoptose nécessaire à l'homéostasie de leur microenvironnement. Ceci entraîne un déséquilibre entre la production cellulaire et les pertes cellulaires et une augmentation du volume tumoral. Il faut, cependant, souligner que la croissance d'une tumeur n'est pas exponentielle. Une partie des cellules tumorales est continuellement perdue du pool en réplication, à cause d'arrêts irréversibles du cycle cellulaire, de différenciation et de mort cellulaire. (Kusewitt et Rush , 2007)

II.C.3. CAPACITE DE REPLICATION ILLIMITEE :

Les mécanismes de réplication normaux de l'ADN ne permettent pas de dupliquer l'extrémité de l'ADN, les télomères, qui sont donc raccourcis à chaque division. Les télomères trop courts sont incompatibles avec une division continue. Les cellules embryonnaires, contrairement à la majorité des cellules adultes, expriment une enzyme riboprotéique, la télomérase, qui permet la réplication et l'extension des télomères. La plupart des cellules néoplasiques réacquièrent une activité télomérasique et répliquent leurs télomères. La longueur des télomères est donc stabilisée et les cellules peuvent se diviser indéfiniment. Il

semble que la réexpression de la télomérase joue un rôle important dans l'immortalité cellulaire. (kusewitt et Rush , 2007 ; Argyle et Khana , 2007)

II.D. INSTABILITE GENOMIQUE

On sait que les cellules cancéreuses produisent des télomères de grande taille, instables, qu'elles perdent leur capacité à réparer correctement leur ADN, qu'elles présentent une méthylation aberrante de l'ADN et qu'elles présentent des taux augmentés d'amplification génomique, recombinaison, conversion et transposition. Ces facteurs contribuent à une élévation du nombre de mutations et d'aberrations chromosomiques chez les cellules néoplasiques. Les caryotypes de cellules tumorales peuvent donc être anormaux et instables. On estime qu'une aneuploïdie croissante est corrélée à un caractère malin croissant. (kusewitt et Rush , 2007)

Nous avons présenté les capacités qu'une cellule normale doit acquérir pour présenter les marques de la malignité. La plupart de ces capacités requièrent des changements dans le génome via des mutations, des amplifications ou des translocations chromosomiques. Cependant, dans une cellule normale, le processus de mutation est inefficace à cause des mécanismes permanents de maintenance. Il est, donc, difficile d'expliquer pourquoi les cancers se développent malgré tout. On peut supposer que le génome doit parvenir à un état de mutabilité augmenté pour se transformer en cellule cancéreuse. Il est, également, possible que les mécanismes de maintenance soient atteints en premier ce qui explique l'augmentation de la mutabilité du génome.(Argyle et Khana , 2007)

III. DISSEMINATION METASTATIQUE

Une métastase est définie comme la dissémination de cellules néoplasiques, à un site distant de la tumeur primaire, où elles prolifèrent pour former une masse macroscopique. Les métastases ne sont pas une extension directe de la tumeur et ne sont pas dépendantes de la voie de dissémination

La présence de métastases constitue un critère absolu de malignité. Les métastases sont estimées responsables de près de 90% des morts liées au cancer. De plus, on estime que, chez l'homme, environ 30% des tumeurs solides ont déjà métastasé, au moment du diagnostic initial, diminuant de beaucoup la probabilité de réussite des thérapies. (Kusewitt et Rush, 2007).

- **Tableau 2: Sites métastatiques habituels des tumeurs fréquentes des carnivores domestiques. D'après Palazzi et Lemarchad (2001)**

Siège de la tumeur primitive	Site de métastase
Presque tous les cancers à l'exception des leucémies, lymphomes malins (et généralement des mastocytomes)	Plèvre et poumons
Cancers lymphophiles, mastocytomes, tumeurs testiculaires	Nœuds lymphatiques (et poumons secondairement)
Prostate, mamelle, thyroïde	Os
Mastocytomes, lymphomes malins	Moelle osseuse et sang
Presque tous les cancers et, particulièrement, tube digestif, pancréas, rate (notamment hémangiosarcome), leucémies, lymphomes malins	Foie
Presque tous les cancers	Reins
Mélanomes malins, tumeurs mammaires, hémangiosarcomes spléniques	Cerveau
Hémangiosarcomes de la rate, tumeurs ovariennes (mésothéliomes, dysgerminomes, certaines tumeurs de la granulosa)	Séreuses péritonéales
Mamelle (en particulier carcinomes), mais aussi poumons, hémangiosarcomes, ...	Peau
Glandes circumanales	Lèvres, cavité orale
Tumeurs vénériennes	Organes génitaux externes, cavités nasales, amygdales, lèvres et truffe

CHAPITRE III : LES TUMEURS DE L'APPAREIL GENITAL DE L'ESPECE CANINE

A. LES TUMEURS DE L'APPAREIL GENITAL DE LA CHIENNE

A.1. Tumeurs utérines chez les chiennes :

Les tumeurs utérines chez les chiennes sont généralement bénignes (non-propagation) et non cancéreuses. Ce sont des événements rares, affectant généralement les chiennes âgées qui n'ont pas été castrés. Ces tumeurs apparaissent à partir du muscle utérin lisse et les tissus épithéliaux vers les tissus qui tapissent les organes internes et les cavités. Les léiomyomes (une masse musculaire lisse bénigne du tissu (néoplasme) sont le type de tumeurs les plus fréquentes pour cette localisation ,85 à 90 pour cent des tumeurs utérines sont de ce type. Et seulement 10 pour cent de ces dernières sont de forme maligne(site internet : <http://www.spodan.com> visité le 25 /04/ 2018) .

A.1.a. Symptômes :

Bien qu'il y ait souvent aucun signe de la maladie, les chiennes atteintes de ce type de tumeurs peuvent montrer :

- Des pertes vaginales
- Un Pyomètre (infection, pus dans l'utérus)
- De l'infertilité

A.1.b. Diagnostic :

Tout d'abord faire une anamnèse complète avec le propriétaire de l'animal. Un examen physique complet du chien, en tenant compte de l'histoire de fond des symptômes et les

conditions éventuelles qui auraient pu conduire à cette condition. Un profil sanguin complet est à effectuer, y compris un profil chimique du sang, une numération formule sanguine complète, une analyse d'urine et un panneau d'électrolyte pour écarter d'autres maladies.

Des Radiographies seront prises de la poitrine pour vérifier la propagation du cancer, et des radiographies de l'abdomen devront également être prises pour vérifier si il y'a présence d'une masse abdominale possible. Une tomodensitométrie (CT) et / ou imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent en outre donner des es informations sur la masse et permettre la détection de la propagation du cancer dans le corps.

S'il ya accumulation de liquide abdominale, un échantillon de fluide doit être tapé et envoyé au laboratoire pour analyse. Un examen d'une biopsie cellulaire prises à partir de la tumeur est nécessaire pour établir un diagnostic définitif (site internet : <http://www.spodan.com> visité le 25 /04/ 2018).

A.1.c. Traitement :

Le traitement idéal est de castrer le chien. Cependant, la Doxorubicine, la Cisplatine, la Carboplatine, et l'Epirubicine sont les choix les plus rationnels pour le traitement des tumeurs cancéreuses utérines. Si l'animal présente une infection utérine, comme un pyomètre, il faudra prescrire les médicaments appropriés pour le traitement de l'infection. Souvent, le traitement de pyomètre est l'ablation chirurgicale de l'utérus, ou la stérilisation.

A.2-Tumeurs ovariennes chez les chiennes :

Il existe trois types de tumeurs ovariennes chez la race canine : les tumeurs épithéliales (peau / tissu), les tumeurs des cellules germinales (spermatozoïdes et des ovules), et les tumeurs stromales (tissu conjonctif).

Le type le plus commun de tumeur de l'ovaire chez les chiennes est les carcinomes ovariens.). Les tumeurs de l'ovaire sont sujettes à des métastases (diffusion), et certains

sont même capables de produire des hormones (site internet : <http://www.spodan.com> visité le 25 /04/ 2018).

A.2.a Symptômes :

- L'accumulation de liquide dans la cavité abdominale
- Accumulation de liquide dans la cavité thoracique
- Comme certaines tumeurs produisent des hormones stéroïdes on peut observer :
 - Cyclicité perturbé
 - Oestrus persistants
 - Pyomètre
 - Gynécomastie (mâle présente avec traits féminins, comme ayant mamelons dilatés avec fuites de lait)
 - Calvitie
 - Masculinisation (excès de testostérone)

A.2.b. Diagnostic :

Un examen physique complet de l'animal sera demandé, y compris un profil chimique du sang, une numération formule sanguine complète, un panneau d'électrolyte et une analyse d'urine. Les rayons X peuvent révéler la propagation des cellules cancéreuses (métastases) par l'intermédiaire des vaisseaux sanguins ou le système lymphatique.

Les radiographies et les images échographiques de l'abdomen peuvent être utilisées pour la recherche d'éventuelles tumeurs.

Les rayons X peuvent montrer une masse dans l'abdomen près du rein, ou une accumulation de liquide dans la cavité abdominale. Une échographie de l'abdomen peut révéler des informations similaires, mais avec une sensibilité encore plus grande et plus de détails. S'il ya excès de liquide dans la plèvre (poitrine) doublure, ou liquide dans l'abdomen, il faut effectuer un examen cytologique d'un échantillon de fluide.

Effectuer une biopsie de la tumeur, qui reste l'examen de choix pour établir un diagnostic final

A.2.c. Traitement :

Les formes bénignes des tumeurs ovariennes sont généralement rares, et sont celles qui répondent le mieux au traitement. Le pronostic reste favorable même si la tumeur est maligne mais est localisée et traitée avant sa propagation.

Les formes simples de cette tumeur peuvent être traitées chirurgicalement mais une chimiothérapie est en général de mise pour arrêter la propagation de la maladie.

A.3-Tumeurs de la vulve et du vestibule chez les chiennes :

Ce sont le plus souvent des tumeurs bénignes (lipome, fibrome, mélaniome), mais il en existe sous une forme maligne (carcinome). Elles peuvent entraîner des déformations de la vulve, des difficultés de miction, de saillie ou de mise-bas.

Le diagnostic est facile, le pronostic le plus souvent bon. Le traitement est chirurgical (site internet : <http://m.20-bal.com/pravo/1488/index.html?page=7> visité le 4/05/2018) .

A.4-Tumeurs vaginales chez les chiennes :

On leur donne souvent le nom générique de « polypes », dénué de connotation pronostique, parce qu'elles sont souvent pédiculées (léiomyome « en battant de cloche », faisant saillie à l'extérieur du vagin), mais peuvent également être incluse dans la paroi (fibrome simples ou multiples). Ce sont des tumeurs bénignes, et les tumeurs génitales les plus fréquentes. Elles peuvent se nécroser, avec une odeur nauséabonde, surtout chez l'animal âgé.

Le traitement est chirurgical. En post-opératoire, on utilise une pommade visant à limiter la formation d'adhérences et d'infections. L'ovariectomie est préconisée en cas de léiomyome, car des kystes ovariens sont souvent associés (site internet : <http://m.20-bal.com/pravo/1488/index.html?page=7> visité le 4 /05 / 2018).

B . LES TUMEURS DE L'APPAREIL GENITAL DU CHIEN

B.1-Tumeurs de la prostate chez les chiens :

Les tumeurs prostatiques sont très rares chez le chien.

Elles surviennent chez le chien âgé qu'il soit castré ou non. Elles ne sont pas ou peu sous dépendance androgénique.

Une étude récente semble indiquée que le chien castré aurait quasiment 4 X plus de risque de développer une tumeur de la prostate.

Le type tumoral le plus fréquemment retrouvé est l'**adénocarcinome prostatique (> 90% des cas)**. Les métastases dans les nœuds lymphatiques, les vertèbres lombaires ou les poumons sont fréquentes (site internet : <http://www.spodan.com> visité le 25 /04/ 2018).

B.1.a- Symptômes :

Les animaux touchés présentent un syndrome prostatique (avec pyurie ou hématurie) accompagné d'une douleur abdominale, de troubles locomoteurs et d'une dégradation de l'état général.

B.1.b-Diagnostic :

L'analyse cytologique de l'éjaculat (fraction prostatique), du liquide de massage prostatique ou d'une cytoponction prostatique révèle la présence de cellules tumorales.

La cytoponction de la prostate est diagnostique dans seulement 80% des cas.

La biopsie prostatique échoguidée est la méthode diagnostique de certitude.

50 % des chiens présentent une augmentation de paramètres sanguins mais ce n'est absolument pas spécifique.

L'examen échographique met en évidence une prostate aux contours peu nets et à l'aspect échographique essentiellement hétérogène. Cependant, le seul examen échographique ne permet pas de distinguer une tumeur de toute autre affection sévère prostatique.

B.1.c- Traitement :

Le seul traitement possible (associé à une chimiothérapie/radiothérapie) est la prostatectomie partielle ou totale.

Cette opération s'accompagne cependant de nombreuses complications post-opératoires : **incontinence urinaire voire fécale** (30 à 90% des cas), strangurie, œdème des postérieurs...

Dans la plupart des cas, l'intervention est inutile. Seules les tumeurs diagnostiquées "par hasard" à la faveur d'un dépistage des maladies prostatiques peuvent être éventuellement traitées.

B.2-Tumeurs du testicule chez le chien :

Les Tumeurs du testicule surviennent chez les chiens mâles plus âgés qui n'ont pas été stérilisés. Il est plus susceptible de développer dans les testicules de chien dans laquelle un ou des deux testicules du chien ne sont pas descendus. Les différents types de tumeurs du testicule sont des tumeurs de cellules de Sertoli, séminomes et tumeurs des cellules interstitielles. Tumeurs du testicule n'ont pas une forte tendance pour les métastases, mais peuvent se propager dans certains cas.

Une dissémination métastatique est observée dans moins de 15 p. cent des cas de sertolinomes ou de séminomes , et encore plus rarement dans les tumeurs des cellules interstitielles de Leydig.

Les nœuds lymphatiques satellites sont les premiers sites de dissémination métastatiques. A terme, des métastases à distance peuvent être mises en évidence (foie , poumons , reins , rate , système nerveux central , peau ...)

B.2.a- Symptômes:

les symptômes des tumeurs du testicule sont gonflement dans la zone testiculaire, enflure dans la région où le testicule qui n'est pas descendu, l'élargissement de la prostate et les glandes mammaires, atrophie du pénis, etc.. Diagnostic peut être fait sur la base d'une biopsie.

B.2.b- Traitement:

Etant donné que ce cancer ne se propage généralement pas à d'autres organes du corps, la castration est généralement le premier choix pour les vétérinaires. Si le cancer s'est métastasé, cependant, une chimiothérapie doit être appliquée. Le pronostic du cancer du testicule est généralement bon (site internet : <http://www.spodan.com> visité le 25 /04/ 2018).

B.3-Tumeurs du pénis chez les chiens :

Elles peuvent être de différent type : papillome, carcinome, fibrome, sarcome de Sticker (voir pathologies de l'appareil génital de la chienne).

-Le diagnostic est clinique et histopathologique.

-Le pronostic est le plus souvent favorable. On conseille l'exérèse associée à la castration, la pénectomie est parfois indispensable. Les nœuds lymphatiques inguinaux doivent être retirés, afin de prévenir les métastases.

B. 4 -Tumeurs du scrotum chez les chiens :

Il peut s'agir de tumeurs malignes ou bénignes, souvent associées à des ulcérations ou des érosions du scrotum. On préconise l'exérèse du scrotum et des testicules, afin de diminuer le risque de tumeur testiculaire.

Le diagnostic différentiel se fait avec l'eczéma scrotal site internet : (<http://m.20-bal.com/pravo/1488/index.html?page=7> visité le 4 /05 / 2018).

CHAPITRE IV : LA TUMEUR VENERIENNE TRANSMISSIBLE CANINE TVTC

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 (Decker *et 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 Sud, d'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 (Ganguly *et al.*, 2016).

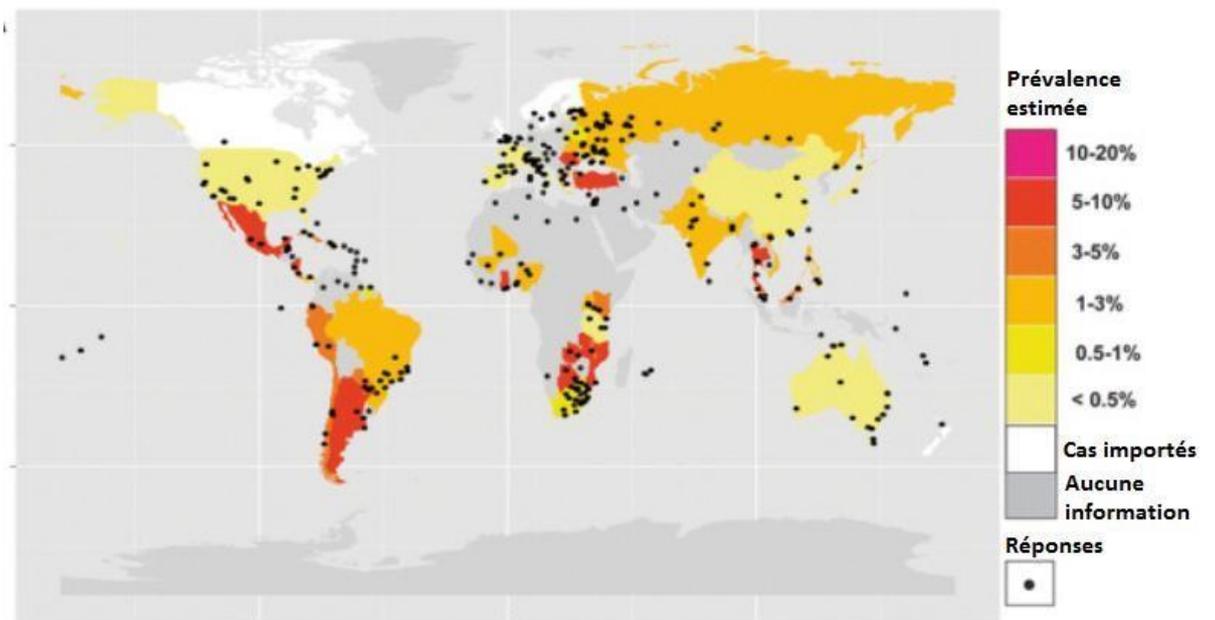


Figure 4 : Prévalences estimées de la tumeur vénérienne transmissible canine dans le monde. Les résultats présentés se basent sur une enquête auprès de vétérinaires praticiens. La maladie est présente dans plus de 90 pays, notamment en zones tropicale et subtropicale (d'après Strakova et Murchison, 2014).

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 ; Scarpelli *et 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 transmettre la maladie à 11 femelles sur 12, ce qui explique la prévalence plus 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. Transmission

La TVTC est généralement transmise aux organes génitaux lors des rapports sexuels mais peut affecter la peau via l'implantation directe de cellules tumorales lors du contact entre la peau et les masses tumorales. La transmission du TVTC peut être améliorée à la fois par la période prolongée de rapports sexuels canins, ce qui implique que les partenaires sont «attachés» en raison de l'expansion du pénis dans le tractus génital féminin et des blessures à la muqueuse génitale séparées. La transplantation se produit lorsque les cellules

tumorales intactes de l'hôte perdent l'expression des molécules de classe I et II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), permettant la transposition du tissu à un animal sain par contact entre la peau et la muqueuse endommagée(De Monbreun et Goodpasture, 1934). L'étude de la transplantation de cellules TVTC chez la souris a révélé que cette tumeur ne pouvait être transférée que chez des animaux sains partageant le même CMH ou chez des receveurs immunodéprimés car les cellules TVTC induisent une réponse immunitaire chez les sujets sains.

Ces études ont été guidées par la théorie de la transplantation et l'étiologie du TVTC. La théorie de la transplantation est basée sur l'observation que la transplantation tumorale expérimentale ne peut se produire en utilisant des cellules tumorales vivantes. D'autres études ont établi que les cellules TVTC peuvent être dérivées suite à des mutations induites par des virus, des produits chimiques ou des radiations de cellules lymphohistiocytaires et que ces clones de cellules tumorales peuvent ensuite être disséminés par transplantation allogénique (Rust, 1949) .

Des études utilisant des techniques immunohistochimiques ont démontré que ce néoplasme était positif pour le lysozyme et l'alpha-1-trypsine et ont suggéré que la TVT était d'origine mésenchymateuse et histiocytaire.

La transmission clonale de cette tumeur est confirmée lorsque des études ont révélé que le profil des polymorphismes microsatellites chez les TVTC de différentes régions du monde montrait des signes d'origine monophylétique. Les différences mitochondriales et CMH suggèrent que de nombreux clones TVTC modernes appartiennent à deux groupes répartis dans le monde.

Les tumeurs TVTC expérimentalement transférées ont trois phases de croissance distinctes, décrites comme progressives, stables et régressives.

Les tumeurs deviennent généralement palpables 10 à 20 jours après le transfert expérimental.

La phase progressive initiale, qui dure généralement quelques semaines, se caractérise par une augmentation rapide du volume tumoral avec un temps de doublement compris entre 4 et 7 jours et une perte estimée de 50% des cellules. Au cours de la phase stable subséquente, il y a une croissance tumorale nettement plus lente avec un temps de doublement d'environ 20 jours et une perte de cellules estimée de 80 à 90% . Après la phase stable, qui peut durer de plusieurs semaines à des mois indéfiniment, jusqu'à 80%

des tumeurs TVTC entrent dans une phase régressive au cours de laquelle la tumeur se rétrécit et finit par disparaître (Bloom, 1954).

La phase régressive dure généralement entre 2 et 12 semaines, période au cours de laquelle des tumeurs atteignant 100 cm³ peuvent disparaître complètement.

Alternativement, plutôt que d'entrer dans la phase régressive, entre 1 et 20% des tumeurs transplantées entrent dans une seconde phase de croissance rapide qui progresse vers la métastase.

Une régression spontanée de la tumeur peut survenir, probablement due à une réponse du système immunitaire

Les antécédents de TVTC d'origine naturelle sont moins bien compris. Bien qu'une phase progressive initiale et une phase stable subséquente puissent être observées, la régression spontanée n'a pas été bien documentée dans le TVTC naturel (Feldman, 1929).

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 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).

Boscós 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.

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 (Boscós 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 nœuds 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 (Boscós 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 :

E.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 » mesurant jusqu'à 15 cm de diamètre (figure 5). 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.

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 5 : 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.).

E.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 œuvre 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 6). 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)..

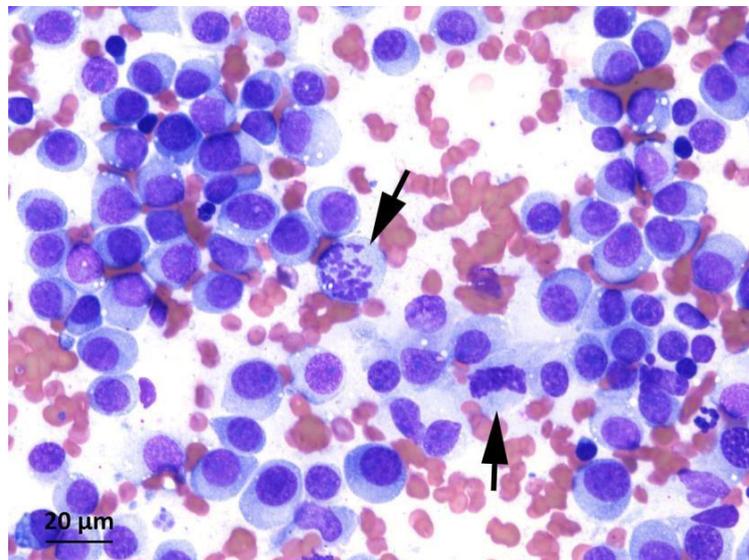


Figure 6 : Aspect cytologique de la tumeur vénérienne transmissible canine.

Observation en microscopie optique au grossissement 400 après coloration au 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, France .

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

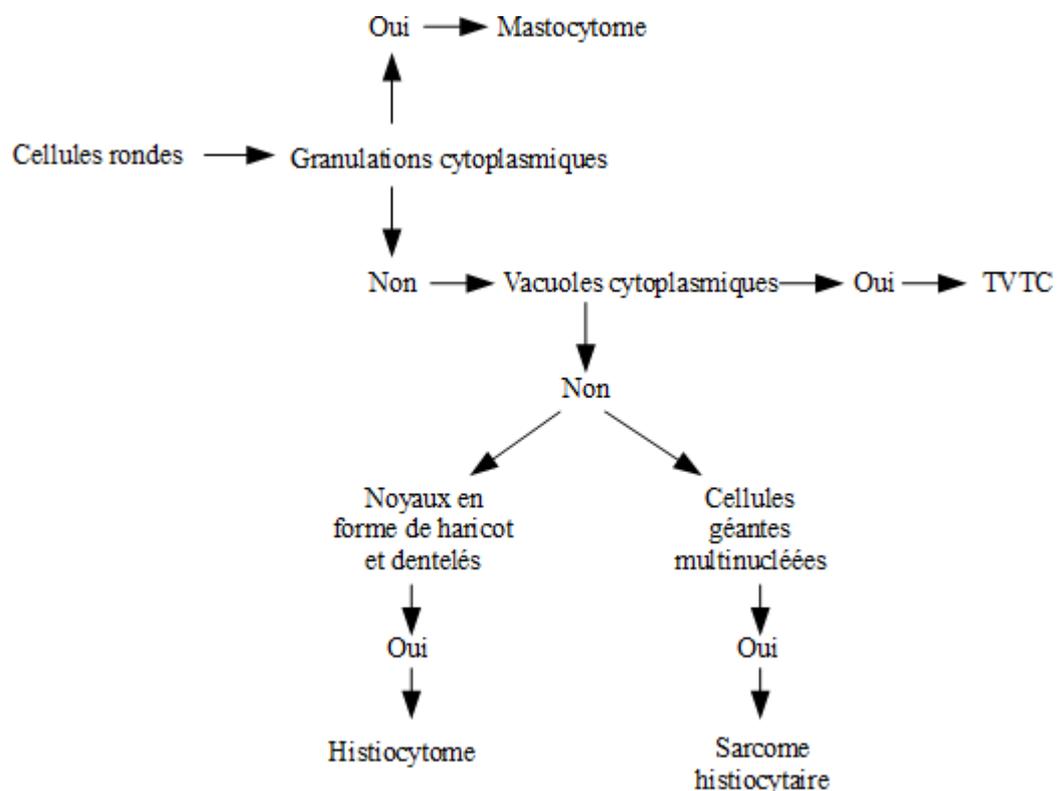


Figure 7 : Arbre décisionnel pour le diagnostic des principales tumeurs à cellules rondes chez le chien. (D'après Duncan et Prasse, 1979).

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. 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 ;

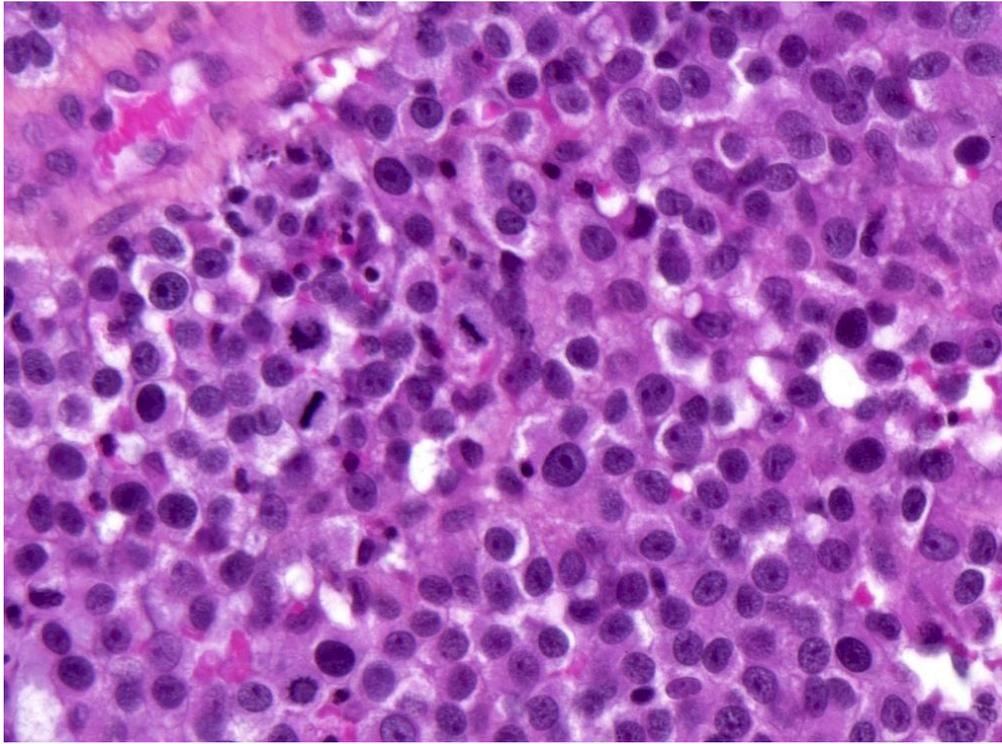
- les formes dites « plasmocytaires » dans lesquelles les cellules tumorales présentent une morphologie ovoïde, un cytoplasme abondant (donc un rapport nucléo- cytoplasmique plus faible) avec un noyau excentré. Cette forme présente par ailleurs une fréquence plus élevée d'anomalies nucléaires associée 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).

E.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 8). 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 ; Mukaratirwa *et al.*, 2004 ; Stockmann *et 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.

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 8 : Coupe histologique de la tumeur vénérienne transmissible canine. Observation en microscopie optique au grossissement 400 après coloration à l'hémalum-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 , France.

E.4. Caractéristique ultrastructurales

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 nucléolone ma bien identifiables (figure 9). 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 dégènèrent 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 hypetrophié et la chromatine forme des agglomérats coalescents (Cockrill et Beasley, 1975 ; Harmelin *et al.*, 2002 ; Hill *et al.*, 1984 ; Kennedy *et al.*, 1977).

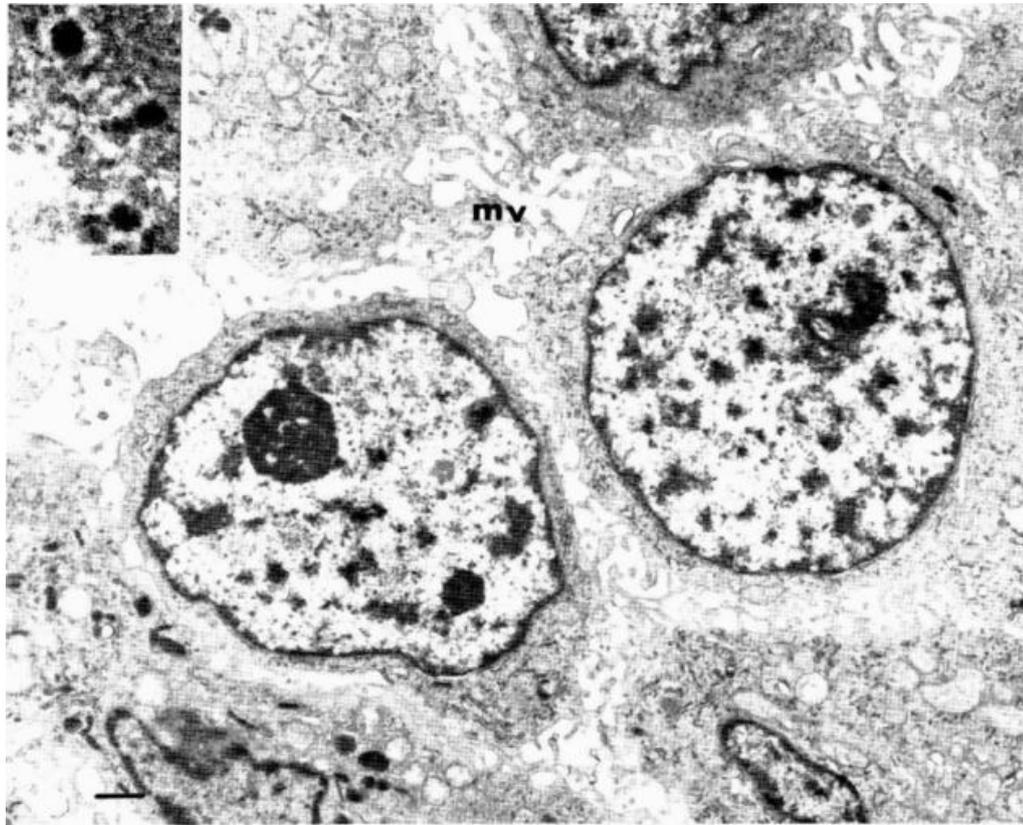


Figure 9 : Ultrastructure des cellules de la tumeur vénérienne transmissible canine. Observation en microscopie électronique à transmission de cellules rondes avec de nombreuses microvillosités (mv). Les cellules contiennent des mitochondries, des ribosomes libres et quelques lysosomes. Les noyaux sont 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. 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'œstrus. 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 .

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).

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.

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 (Chu *et al.*, 2001a).

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 *Heat Shock Proteins* (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.*, 2001a).

G. 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)..

G.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 .

L'exérèse chirurgicale doit plutôt être réservée aux chiens présentant un petit nodule, unique, facilement accessible et peu infiltrant. Il semblerait que l'exérèse électrochirurgicale (électrocoagulation) ou cryochirurgicale présente de meilleurs résultats (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. Il semble néanmoins que les cellules de TVTC ne présentent pas d'altération suite à une hyperthermie induite par les micro-ondes.

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.

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

G.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 traitements plus conventionnels (Boscos et Ververidis,2004).

G.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. Les résultats étaient alors mitigés.

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 .

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. 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)..

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.

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 (Yu *et al.*,2011).

G.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 (Ganguly *et 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 ;Ganguly *et 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 (Scarpelli *et 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.

DEUXIEME PARTIE : PARTIE EXPERIMENTALE

1-Objectif :

Notre partie expérimentale sous forme d'enquête a pour but d'établir un profil épidémiologique de la tumeur vénérienne transmissible dans les wilayas : BLIDA – ALGER - BOUMERDES - BOUIRA- TIZI-OUZOU.

2- Lieu et durée de l'expérimentation :

Cette enquête a été réalisée au niveau des wilayas du centre Algérien. La durée de cette dernière s'étale de Novembre 2017 à Mai 2018.

3-Matériel et méthodes :

3.1. Matériel :

Les informations ont été recueillies par le biais d'un questionnaire (voir annexe) destiné aux vétérinaires praticiens.

Plusieurs paramètres ont été abordés dans ce dernier : l'expérience du vétérinaire questionné, Le profil des cas reçus, l'aspect clinique des tumeurs rencontrées ainsi que la démarche thérapeutique du praticien.

3.2. Méthode :

3.2.A- Modalités du recueil des données :

L'enquête a été réalisée par des rencontres directes (distribution des questionnaires) et indirectes via le web , 32 questionnaires ont été récupérés auprès des vétérinaires praticiens.

Le questionnaire, sous forme de QCM a été présenté aux vétérinaires des régions ciblées.

3.2. B - Mise en forme et saisie des données :

Après collecte des questionnaires et des formulaires remplis, nous avons entamé notre étude épidémiologique selon les réponses obtenues pour chacun des paramètres traités.

Les informations obtenues ont été traités au moyen du programme Microsoft EXCEL.

4- Résultats et discussions :

Au total, nous avons reçu 32 réponses aux questionnaires, les informations recueillies à travers les réponses des vétérinaires ont été exprimées sous forme de tableaux et de graphes présentés ci-dessous.

4.1- La durée d'expérience des vétérinaires praticiens interrogés :

Tableau n°3 : La durée d'expérience des vétérinaires interrogés.

Expérience	Nombre	Pourcentage
< 5 ans	12	37.5%
De 5 à 10 ans	6	18.75%
>10ans	14	43.75%

La durée d'activité des vétérinaires praticiens

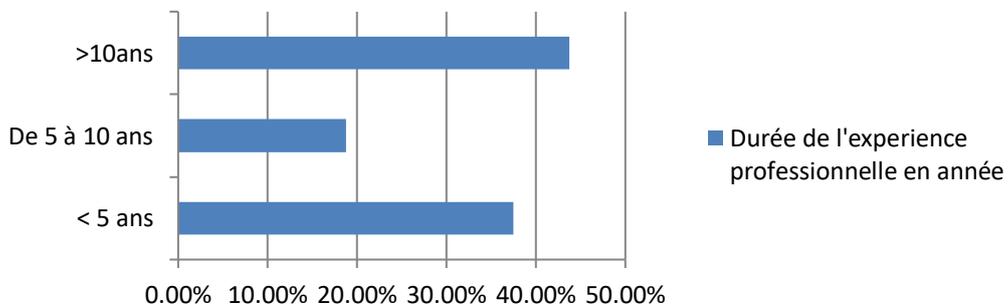


Figure n°10 : La durée d'expérience des vétérinaires interrogés sous forme d'histogramme.

On remarque tout d'abord que le nombre d'années d'expériences est très variable d'un vétérinaire interrogé à un autre, et donc les réponses recueillies à travers nos questionnaires viennent aussi bien de vétérinaires très expérimentés ayant rencontrés un grand nombre de cas que de vétérinaires qui pratiquent depuis moins de 5 ans.

4.2- Les cas de tumeurs de l'appareil génital chez le chien reçus par les vétérinaires praticiens :

Tableau n°4 : Le nombre de vétérinaires ayant reçus des chiens présentant une tumeur du tractus génital

Le nombre de vétérinaires ayant reçus des cas de tumeur de l'appareil génital	Nombre	Pourcentage
Cas avec tumeur de l'appareil génital	30	93.75%
Pas de cas de tumeur de l'appareil génital	2	6.25%

Pourcentage des cas de tumeur de l'appareil génital rencontrés par les vétérinaires interrogés

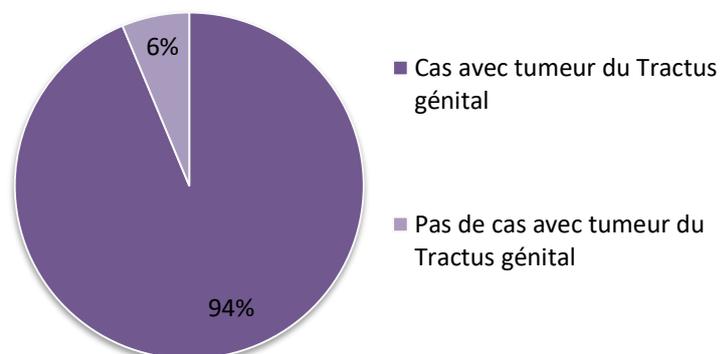


Fig n°11 : Le pourcentage de vétérinaires praticiens ayant eu à faire à des cas de tumeurs de l'appareil génital chez le chien

L'enquête montre que la majorité des vétérinaires ont déjà eu à examiner et à traiter une tumeur se localisant dans l'appareil génital du chien et de la chienne.

4.3-Le profil des animaux atteints

Deux questions ont été posées aux vétérinaires pour dresser un profil général des animaux atteints, les questions portaient sur : L'âge moyen de l'animal et s'il avait été oui ou non stérilisé.

Tableau n° 5: Age moyen des cas reçus par les vétérinaires interrogés

Age	Nombre	Pourcentage
< 5 ans	1	3.125%
De 5 à 10 ans	18	56.25%
>10ans	13	40.625%

Age moyen des cas reçus par les vétérinaires



Figure n° 12 : Age des animaux reçus par les vétérinaires interrogés

Tableau n° 6 : Pourcentage des chiens stérilisés présentant des tumeurs du tractus génital

Animaux stérilisés	Nombre	Pourcentage
Oui	31	95%
Non	1	5%

Pourcentage des chiens stérilisés présentant des tumeurs du tractus génital



Figure n°13 : Pourcentage des chiens stérilisés présentant des tumeurs du tractus génital

Nous remarquons que plus de 50p. Cent des cas sont des animaux dont l'âge est de 5 à 10 ans , c'est-à-dire à l'âge ou l'animal est adulte. D'autre part, en ce qui concerne le facteur stérilisation, les résultats sont sans appels : à une exception près tous les animaux étaient non stérilisés.

Donc le profil des animaux qui tendent à présenter des tumeurs de l'appareil génital sont des animaux d'âge adulte et qui sont non-stérilisés.

4.4-Les différents sites de localisation des tumeurs :

Tableau n°7 : Les différentes localisations des tumeurs rencontrées au niveau du tractus génital

Les différentes localisations rencontrées par les vétérinaires	Nombre de cas	Pourcentages des cas
Le bulbe érectile	12	27.27%
Le pénis	10	22.72%
Les testicules	2	4.54%
Le vestibule	1	2.27%
Le vagin	8	18.18%
Le vulve	11	25%

Les différentes localisations des tumeurs rencontrées par les vétérinaires praticiens de la région centre du pays

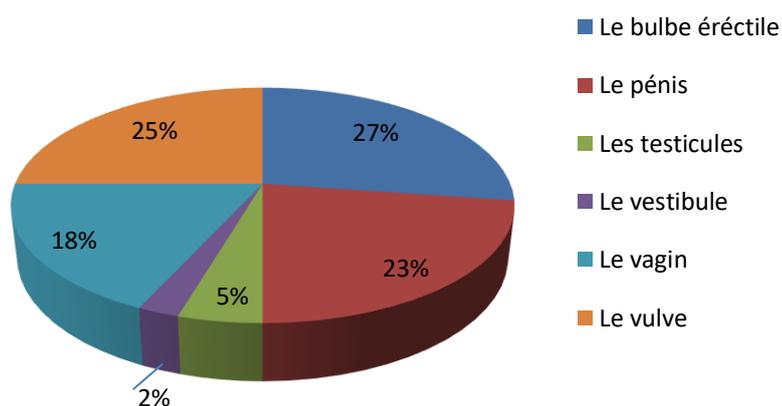


Figure n°14 : Les différentes localisations des tumeurs génitales

Les vétérinaires déclarent que les tumeurs les plus fréquentes chez la chienne sont situées au niveau de la vulve et du vagin, chez le chien elles se localisent plutôt sur le pénis et le bulbe érectile.

4.5- L'aspect clinique des tumeurs rencontrées par les vétérinaires lors de notre enquête :

Tableau n°8: Présence ou non de saignements dans les tumeurs rencontrées par les vétérinaires.

Présence de saignements	Nombre	Pourcentage
Oui	32	100%
Non	0	0%

Présence de saignements dans les tumeurs rencontrées par les vétérinaires interrogés



Figure n°15 : Aspect cliniques des tumeurs rencontrées par les vétérinaires praticiens

Tableau n°9: Forme des tumeurs rencontrées par les vétérinaires interrogés.

Forme de la tumeur	Nombre	Pourcentage
Lisse	2	6.25%
Pédiculée	3	9.375%
En choux fleur	27	84.375%

Forme des tumeurs rencontrées



Figure n°16 : forme des tumeurs rencontrées par les vétérinaires praticiens

A travers notre enquête nous avons pu établir un certain profil des tumeurs les plus souvent rencontrées du tractus génital, toutes les tumeurs présentent des saignements.

Pour la forme, la majorité d'entre-elles avaient un aspect en chou-fleur.

4.6- Présence de métastases :

Tableau n° 10 : Présence oui ou non de métastases.

Présence de métastases	Nombre de cas	Pourcentage
Oui	5	15.625%
Non	27	84.375%

Présence de métastases

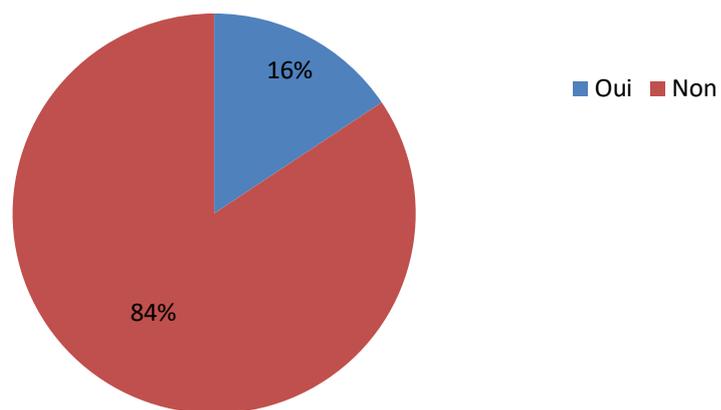


Figure n°17: Diagramme représentant présence de dissémination métastatique.

Les vétérinaires praticiens ont pour la quasi-totalité reconnu que les présences de métastases étaient rares lors de tumeur de l'appareil génital chez le chien.

4.7-L'approche thérapeutique des vétérinaires praticiens questionnés :

Démarche thérapeutique	Nombre	Pourcentage
Exérèse chirurgicale de la tumeur	20	62.5%
Chimiothérapie / Radiothérapie	12	37.5%

Tableau n°11 : Les démarches thérapeutiques suivies par les vétérinaires

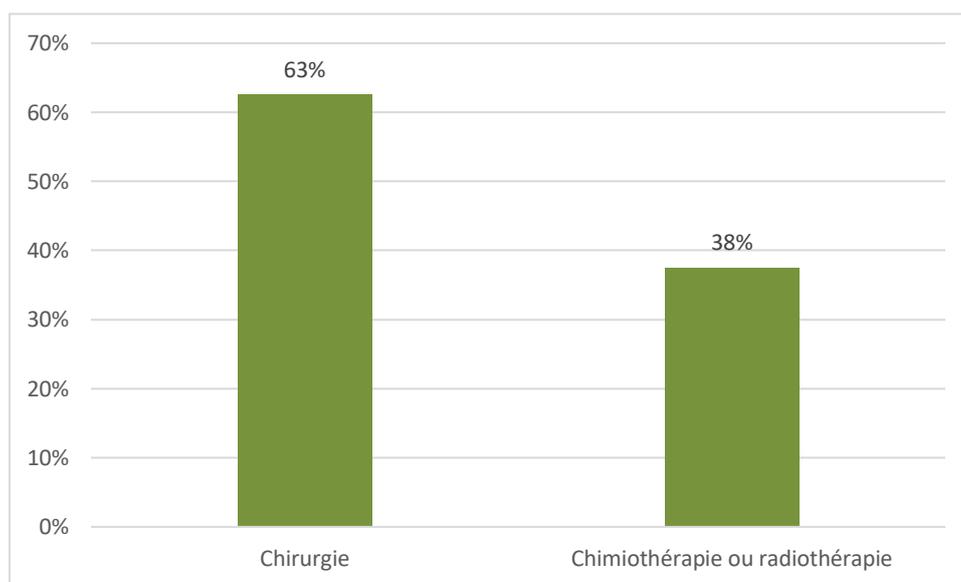


Figure n°18 : les traitements envisagés par les vétérinaires praticiens.

D'après les résultats obtenus de notre enquête, les vétérinaires ont une préférence prononcée pour l'exérèse chirurgicale.

4.8- Le taux de récurrence des tumeurs :

Présence de récurrence	Nombre de cas	Pourcentage
Oui	8	25%
Non	24	75%

Tableau n° 12: le nombre de récurrence observé chez les vétérinaires praticiens

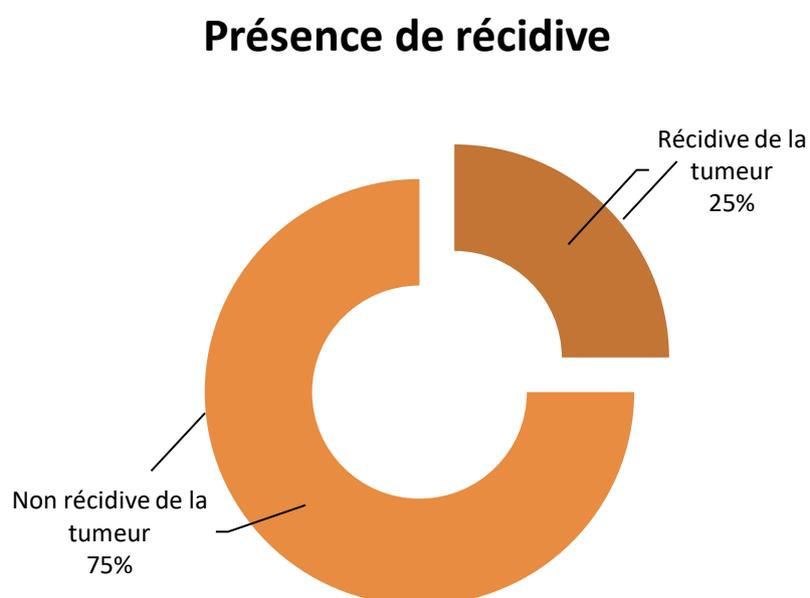


Figure n°19 : Pourcentage de présence de récurrence chez les animaux traités.

Les vétérinaires interrogés ont pour les $\frac{3}{4}$ stipulés qu'après suivi des cas reçus la récurrence était très peu rencontrée.

Remarque :

Des tableaux présentent plus de 32 réponses car le questionnaire était à choix multiples et quelques vétérinaires ont répondu à plusieurs propositions pour la même question .

5- Conclusion :

Les tumeurs vénériennes transmissibles canines sont contagieuses .Fréquemment décrites chez les chiens, elles se transmettent par contact direct d'un animal à un autre, généralement par voie sexuelle lors du coït chez les chiens non stérilisés, mais aussi par morsures et léchages des zones contaminées. La présentation à la fois clinique et cytologique est souvent évocatrice lorsque la tumeur est située en région urogénitale .Leur agressivité est essentiellement locale et leur pronostic est généralement excellent après une chimiothérapie ou une radiothérapie, avec des rémissions complètes et durables.

L'enquête menée dans les wilayas du centre Algérien montre que les vétérinaires praticiens de la région ont déjà eu à faire à des cas de tumeurs de l'appareil génital chez le chien. La présence de saignements, le profil des animaux, la forme en chou-fleur, la rareté des métastases et le peu de récurrence sont des éléments qui nous orientent vers le diagnostic éventuel de la tumeur vénérienne transmissible canine (TVTC) . Les résultats obtenus dans cette enquête montrent alors que le centre Algérien est une région non indemne de cette pathologie.

REFERENCES

1. 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
2. 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
3. AKKOC A., NAK D., DEMIRER A., ŞİMŞEK G. (2017) Immunocharacterization of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in canine transmissible venereal tumors. *Biotech. Histochem. Off. Publ. Biol. Stain Comm.* 92(2), 100-106
4. AKTIPIŞ C.A., BODDY A.M., GATENBY R.A., BROWN J.S., MALEY C.C. (2013) Life history trade-offs in cancer evolution. *Nat. Rev. Cancer* 13(12), 883-892
5. 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
6. 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), 8136-8139
7. 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
8. BARBER M.R., YANG T.J. (1999) Tumor infiltrating lymphocytes: CD8+ lymphocytes in canine transmissible venereal sarcomas at different stages of tumor growth. *Anticancer Res.* 19(2A), 1137-1142
9. 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
10. CANGUL T. (2001) Improved classification, diagnosis and prognosis of canine round cell tumours. *In Veterinary Sciences Tomorrow.*
11. 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.*

12. CATONE G., MARINO G., POGLAYEN G., *et al.* (2003) Canine transmissible venereal tumour parasitized by *Leishmania infantum*. *Vet. Res. Commun.* 27(7), 549-553
13. 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
14. 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
15. 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
16. CHU R.M., LIN C.Y., LIU C.C., *et al.* (2001a) Proliferation characteristics of canine transmissible venereal tumor. *Anticancer Res.* 21(6A), 4017-4024
17. 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
18. 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
19. 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
20. COHEN D. (1973) The biological behaviour of the transmissible venereal tumour in immunosuppressed dogs. *Eur. J. Cancer* 1965 9(4), 253-258
21. COHEN D. (1985) The canine transmissible venereal tumor: a unique result of tumor progression. *Adv. Cancer Res.* 43, 75-112
22. 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
23. COHEN D., STEEL G.G. (1972) Thymidine labelling studies in a transmissible venereal tumour of the dog. *Br. J. Cancer* 26(5), 413-419
24. DAS U., DAS A.K. (2000) Review of canine transmissible venereal sarcoma. *Vet. Res. Commun.* 24(8), 545-556

26. 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
27. 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. *Genome Res.* 25(11), 1646-1655
28. 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
29. DEN OTTER W., HACK M., JACOBS J.J.L., *et al.* (2015) Effective Treatment of Transmissible Venereal Tumors in Dogs with Vincristine and IL2. *Anticancer Res.* 35(6), 3385-3391
30. 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
31. 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
32. 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
33. ERTEL A., TSIRIGOS A., WHITAKER-MENEZES D., *et al.* (2012) Is cancer a metabolic rebellion against host aging? In the quest for immortality, tumor cells try to save themselves by boosting mitochondrial metabolism. *Cell Cycle Georget. Tex* 11(2), 253-263
34. 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

35. FUJINAGA T., YAMASHITA M., YOSHIDA M.C., *et al.* (1989b) The banding patterns of normal canine chromosomes. *Nihon Juigaku Zasshi Jpn. J. Vet. Sci.* 51(2), 294-299
36. GANGULY B., DAS U., DAS A.K. (2016) Canine transmissible venereal tumour: a review. *Vet. Comp. Oncol.* 14(1), 1-12
37. 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
38. 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
39. 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
40. 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
41. 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
42. 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
43. 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
44. 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

45. 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
46. 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
47. 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
48. 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
49. 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
50. 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
51. 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
52. 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
53. 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), 106-109
54. 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

55. 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
56. MUEHLENBACHS A., BHATNAGAR J., AGUDELO C.A., *et al.* (2015) Malignant Transformation of *Hymenolepis nana* in a Human Host. *N. Engl. J. Med.* 373(19), 1845-1852
57. 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
58. 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
59. 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
60. 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
61. 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
62. 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
63. OSTRANDER E.A., DAVIS B.W., OSTRANDER G.K. (2016) Transmissible Tumors: Breaking the Cancer Paradigm. *Trends Genet. TIG* 32(1), 1-15
64. 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

65. 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
66. 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
67. REBBECK C.A., LEROI A.M., BURT A. (2011) Mitochondrial capture by a transmissible cancer. *Science* 331(6015), 303
68. 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
69. 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
70. SAPP W.J., ADAMS E.W. (1970) C-type viral particles in canine venereal tumor cell cultures. *Am. J. Vet. Res.* 31, 1321-1323
71. 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
72. 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
73. 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
74. 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
75. STOCKMANN D., FERRARI H.F., ANDRADE A.L., *et al.* (2011) Canine Transmissible Venereal Tumors: Aspects Related to Programmed Cell Death. *ResearchGate* 4(1)

76. STOCKMANN D., FERRARI H.F., ANDRADE A.L., CARDOSO T.C., LUVIZOTTO M.C.R. (2011) Detection of the tumour suppressor gene TP53 and expression of p53, Bcl-2 and p63 proteins in canine transmissible venereal tumour. *Vet. Comp. Oncol.* 9(4), 251-259
77. STRAKOVA A., MURCHISON E.P. (2014) The changing global distribution and prevalence of canine transmissible venereal tumour. *BMC Vet. Res.* 10, 168
78. 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
79. STRAKOVA A., NÍ LEATHLOBHAIR M., WANG G.-D., *et al.* (2016) Mitochondrial genetic diversity, selection and recombination in a canine transmissible cancer. *eLife* 5
80. 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
81. TOLAR J., NEGLIA J.P. (2003) Transplacental and other routes of cancer transmission between individuals. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 25(6), 430-434
82. 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
83. 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
84. 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
85. YANG T.J. (1987) Parvovirus-induced regression of canine transmissible venereal sarcoma. *Am. J. Vet. Res.* 48(5), 799-800

86. 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
87. 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
88. 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

ANNEXE

Nom :

Prénom :

Wilaya :

Commune :

Questionnaire à l'intention des vétérinaires praticiens

1- Depuis quand exercez-vous ?

(-) de 5 ans Depuis 5 ans à 10 ans (+) de 10 ans

2- Avez-vous déjà reçu des cas de tumeurs de l'appareil génital chez le chien ?

Oui Non

3- Sur quelle base avez-vous établi votre diagnostic ?

Examen clinique Examen complémentaire.....

4- L'âge moyen des cas reçus se situe entre ?

(-) de 2 ans Entre 2 ans et 5 ans (+) de 5 ans

5- L'animal était-il stérilisé ?

Oui Non

6- A quelle occasion a-t-il présenté cette tumeur ?

- Après un coït Après un contact avec un autre chien
 Autres.....

7- La localisation de la tumeur :

- A la base du bulbe érectile Sur le pénis Testicules Vestibule Vagin
 Vulve

8- La forme de la tumeur :

- Lisse et Uniforme Pédiculée En choux fleur

9- La tumeur a-t-elle présenté des saignements ?

- Oui Non

10- L'animal a-t-il présenté des métastases ?

- Oui Non

11- Votre démarche était ?

- Une Ablation chirurgicale Une Chimiothérapie / Radiothérapie

12- Y a-t-il eut récurrence :

- Oui Non