

## Etude bibliographique à propos du sarcome de Sticker chez le chien

**Auteur :** Somville, Marielle

**Promoteur(s) :** Georges, Michel

**Faculté :** Faculté de Médecine Vétérinaire

**Diplôme :** Master en médecine vétérinaire

**Année académique :** 2020-2021

**URI/URL :** <http://hdl.handle.net/2268.2/11878>

---

### *Avertissement à l'attention des usagers :*

*Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.*

*Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.*

---

# **Etude bibliographique à propos du sarcome de Sticker chez le chien**

*Bibliographic research about the  
Sticker's sarcoma in dogs*

*Marielle Somville*

**Travail de fin d'études**

Présenté en vue de l'obtention du grade  
de Médecin Vétérinaire

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur

**ANNÉE ACADÉMIQUE 2020-2021**

# **Etude bibliographique à propos du sarcome de Sticker chez le chien**

*Bibliographic research about the  
Sticker's sarcoma in dogs*

***Marielle Somville***

*Tuteur : Michel Georges*

**Travail de fin d'études**

Présenté en vue de l'obtention du grade  
de Médecin Vétérinaire

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur

**ANNÉE ACADÉMIQUE 2020-2021**

# **Etude bibliographique à propos du sarcome de Sticker chez le chien**

## **OBJECTIF DU TRAVAIL :**

Ce travail de fin d'études veut rassembler les diverses informations que l'on trouve dans la littérature actuelle à propos d'une tumeur peu rencontrée dans nos régions, le sarcome de Sticker. Il décrira son origine, son évolution, sa pathogénie ainsi que sa prise en charge thérapeutique complète.

## **RÉSUMÉ :**

Le sarcome de Sticker, ou tumeur vénérienne transmissible canine, est le plus ancien cancer connu à l'heure actuelle, remontant jusqu'à 11000 ans selon une lignée clonale. Prenant naissance en Asie de l'est, de très nombreuses mutations et adaptations génomiques lui ont permis de survivre toutes ces années, notamment sa capacité à se transmettre d'un individu à l'autre et à échapper au système immunitaire de son hôte. Après s'être propagé autour du monde, le sarcome de Sticker s'est fait de plus en plus rare dans nos contrées d'Europe occidentale. En effet, les chiens errants étant reconnus comme le principal réservoir de la maladie, la stérilisation et le management de ces animaux a fortement aidé à protéger nos pays de ce cancer.

Principalement transmise lors du coït, la tumeur se caractérise par des masses situées le plus souvent sur les organes génitaux externes. En réalité, il est tout à fait possible qu'elles apparaissent sur d'autres muqueuses comme la truffe ou la bouche avec un contact direct par morsure, léchage ou reniflage. Le premier diagnostic se fait la plupart du temps sur base de l'anamnèse et la présentation clinique du chien. Diverses méthodes, comme la cytologie par exemple, permettent de confirmer notre suspicion. Plusieurs options thérapeutiques sont également proposées mais il a été démontré que la chimiothérapie par vincristine reste la plus efficace. Le pronostic vital des animaux atteints est excellent, avec une probabilité de seulement 0 à 5% de développer des métastases.

Une autre espèce est également touchée par un cancer transmissible, comparable au sarcome de Sticker. La tumeur faciale du diable de Tasmanie est, contrairement au chien, très agressive et a déjà décimé une grande partie de la population de ce marsupial d'Océanie. Les scientifiques se démènent pour la conservation de cette espèce, très utile à l'équilibre écologique de l'île.



# **Bibliographic research about the Sticker's sarcoma in dogs**

## **AIM OF THE WORK :**

This work wants to gather the various information from the current literature about a tumor rarely found in our regions, the Sticker's sarcoma. It will describe its origin, its evolution, its pathogenesis, but also its complete therapeutic management.

## **ABSTRACT :**

Sticker's sarcoma, or canine transmissible venereal tumor, is the oldest known cancer, dating back 11000 years from a clonal lineage. First emerged in East Asia, a lot of genomic mutations and adaptations have allowed it to survive over the years, including the ability to be transmitted between dogs and to evade the host's immune system. After spreading around the world, Sticker's sarcoma has become increasingly rare in Western Europe. Stray dogs are recognized to be the main reservoir of the disease. The sterilization and the management of these animals has greatly helped to protect our countries from this cancer.

Mainly transmitted during coitus, the tumor is characterized by masses frequently located on the external genital region. However, it is possible that it appears on other mucous such as the nose or mouth with direct contact through biting, licking or sniffing. The first diagnosis is usually made on the basis of dog's history and clinical presentation. Various methods, such as cytology for example, can confirm our suspicion. Several treatment options are available, but chemotherapy with vincristine has been shown to be the most effective. The vital prognosis of affected animals is excellent, with a probability of only 0-5% of developing metastases.

Another species is also affected by a transmissible cancer, similar to Sticker's sarcoma. The Tasmanian Devil's facial tumor is, unlike the dog, very aggressive and has already killed a great part of the population of this Oceanian marsupial. Scientists are scrambling for the conservation of this species, which is very useful for the ecological balance of the island.

## **Remerciements :**

Je souhaiterais adresser mes premiers remerciements au Professeur Georges pour sa disponibilité et ses conseils pour la réalisation de ce travail.

Ensuite, j'aimerais remercier tous les vétérinaires qui m'ont accueillie dans leurs structures depuis mes premiers pas dans ces études. En particulier, merci à l'équipe DMVETS pour ce magnifique stage de fin d'études et merci au Dr Bassu Giovanna pour m'avoir fait découvrir le domaine de la reproduction. Merci au Dr Girard Clara pour m'avoir fait partagé son expérience face à cette pathologie.

Je remercie également mes parents et mon compagnon pour m'avoir soutenu toutes ces années qui ne furent pas toujours faciles. Merci à eux d'avoir toujours cru en moi.

Pour finir, merci à tous mes amis de la faculté vétérinaire de Liège pour ce partage quotidien durant toutes ces années. Merci à mes amis et colocataires du HST et de l'OPG qui m'ont fait grandir et vivre tant d'émotions et de moments inoubliables.

## **Tables des matières :**

1. Introduction .....	7
2. Origine et évolution : .....	8
• 2.1 Historique .....	8
• 2.2 Particularités génomiques .....	9
• 2.3 Particularités immunologiques.....	11
• 2.4 Situation mondiale.....	12
3. Sarcome de Sticker : .....	13
• 3.1 Étiopathologie .....	13
• 3.2 Épidémiologie .....	15
• 3.3 Présentation clinique.....	16
• 3.4 Méthodes diagnostiques.....	17
• 3.5 Options thérapeutiques.....	20
3.5.1 La chimiothérapie .....	20
3.5.2 Les alternatives .....	21
3.5.3 Régression tumorale .....	22
• 3.6 Pronostic .....	23
4. Cas clinique .....	24
• 4.1 Signalement et anamnèse.....	24
• 4.2 Examen clinique .....	24
• 4.3 Examens complémentaires .....	25
• 4.4 Traitement .....	25
5. Tumeur faciale du Diable de Tasmanie .....	27
6. Conclusion .....	31
7. Bibliographie .....	

# **1. INTRODUCTION :**

Le sarcome de Sticker, ou tumeur vénérienne transmissible canine (TVTC), est une tumeur qui se propage majoritairement lors de l'accouplement entre chiens. Cette maladie a rapidement éveillé la curiosité des scientifiques et bon nombre d'études ont été réalisées à travers les années. L'origine de cette lignée tumorale est une question dont la réponse est longtemps restée floue, avec différentes versions proposées au fur et à mesure des recherches. Il s'agit de la plus vieille lignée de cellules tumorales, née il y a environ 11000 ans en Asie. En effet, un très grand nombre de mutations et d'adaptations génomiques ont permis à ce cancer d'évoluer et de survivre jusqu'à aujourd'hui. Certains mécanismes adaptatifs ayant eu de réels impacts sur la maladie, ils ont été pleinement décrits dans la littérature et seront abordés au cours de ce travail.

Largement répandue dans les régions tropicales et sub-tropicales du monde, le principal réservoir de la maladie est la population de chiens entiers, errants ou non surveillés par les propriétaires. Certains pays ont réussi à développer des lois et des mesures préventives pour tenter de se libérer de ce cancer infectieux, comme l'Angleterre au cours du 20ème siècle. La stérilisation est un élément clé dans la lutte contre la propagation de la maladie mais nous verrons que cette méthode a également ses limites. Aussi, d'après de récentes études, nous ferons un point sur la situation mondiale durant ces dernières années.

Malgré une pathogénie particulière, les lésions de cette tumeur sont assez évocatrices. Nous verrons que d'après une première analyse anamnétique et clinique, nous pourrons déjà établir une forte suspicion. Des analyses complémentaires nous aideront à orienter notre pensée sur des cas moins évidents. Plusieurs options thérapeutiques existent, notamment la chimiothérapie que nous détaillerons. Les animaux atteints bénéficient généralement d'un pronostic favorable et sont peu enclins à développer des métastases. Après avoir décrit la prise en charge théorique d'un sarcome de Sticker, l'explication d'un cas clinique nous permettra d'illustrer le tout dans un cadre pratique.

D'autres tumeurs naturellement transmissibles sont connues, à savoir la tumeur faciale du Diable de Tasmanie. Le principe étant le même que chez le chien, il existe tout de même quelques différences à discuter, notamment la voie de transmission et le pronostic vital très engagé de ces marsupiaux aujourd'hui menacés d'extinction.

## **2. ORIGINE ET EVOLUTION**

### **2.1. Historique :**

La première description de tumeur vénérienne transmissible canine (TVTC) a été écrite en 1810 par Blaine (Crozet, 2018). Il s'en est suivi de nombreuses recherches, parfois réparties sur plusieurs dizaines d'années, pour tenter de comprendre l'origine et les mécanismes d'évolution de cette maladie (Boscos et Ververidis, 2004 ; Murgia et al., 2006).

Les auteurs s'accordent pour dire que l'origine de cette tumeur atypique remonte à plusieurs siècles mais l'estimation précise de son âge reste incertaine. En 2006, Murgia et al. se sont basés sur des tumeurs actuelles et ont analysé les variations des microsatellites dans leur génome. Ils ont conclu à une origine allant de 250 à 2500 ans mais en réalité cette fourchette correspond à l'ancêtre commun le plus récent et pas au moment d'origine de la tumeur, qui serait vraisemblablement beaucoup plus lointaine (Rebeck et al., 2009). D'autres études ont trouvé une réponse proche des 11.000 ans (Murchison et al., 2014 ; Siddle et Kaufman, 2014 ; Strakova et Murchison, 2015).

Les tumeurs que l'on rencontre aujourd'hui découlent toutes d'un seul clone néoplasique (Siddle et Kaufman, 2014 ; Strakova et Murchison, 2015). En remontant la phylogénétique, un goulot d'étranglement s'est créé il y a environ 500 ans, au moment de la domestication du chien auprès de l'homme. C'est en effet à cette période que les chiens porteurs de TVTC ont pu se disperser à travers les continents et faire propager la maladie, notamment via l'expansion du trafic maritime (Murgia et al., 2006 ; Rebeck et al., 2009 ; Murchison et al., 2014 ; Strakova et Murchison, 2014 ; Baez-Ortega et al, 2019).

Le berceau de TVTC serait une population génétiquement isolée car, selon les analyses scientifiques réalisées par Murchison et al. (2014), le génome tumoral manque d'hétérogénéité et indique une certaine consanguinité entre les animaux porteurs. Parmi les différentes méthodes d'analyse, le séquençage du gène RPPHH1 sur des échantillons tumoraux a été effectué puis comparé à plusieurs espèces de canidés (Rebeck et al., 2009).

Cela a permis de déterminer certaines caractéristiques phénotypiques de l'animal source. Il a été proposé qu'il s'agisse d'un chien de type Husky ou un loup d'Asie de l'est, de taille moyenne à grande avec un pelage noir ou agouti. Le sexe n'a pas pu être déterminé à défaut de n'avoir trouvé qu'un seul chromosome X (Murchison et al., 2014 ; Strakova et Murchison, 2015).

L'hypothèse d'un agent viral a été suspectée pendant tout un temps. La présence d'inclusions cytoplasmiques et de particules suspectes dans les cellules tumorales après observation au microscope a laissé place au doute mais n'a jamais été confirmée (Mello Martins, 2005 ; Crozet, 2018).

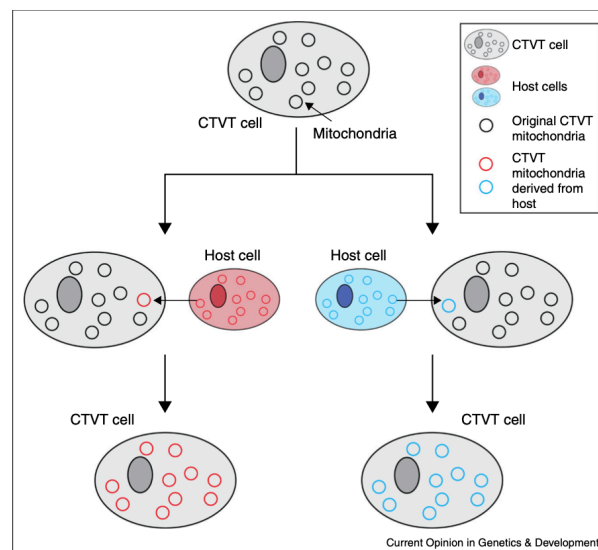
## 2.2. Particularités génomiques :

À travers les années, de très nombreuses modifications et mutations génomiques sont intervenues pour faire survivre ce cancer jusqu'à aujourd'hui. Cependant, la tumeur est restée génétiquement stable au cours de l'évolution, nous permettant de remonter son histoire. Comme mentionné précédemment dans le point 2.1, seule une faible diversité de microsatellites a pu être mise en avant (Murgia et al., 2006), concordant avec un mode de reproduction clonal (Rebbeck et al., 2009). Le peu d'hétérogénéité et de sous-clonalité présentes dans les dernières analyses suggèrent que TVTC a fini par acquérir un mode de vie bien adapté qui nécessite peu d'amélioration (Murchison et al., 2014). Ce sont donc certaines mutations « motrices » qui ont eu l'impact nécessaire à la survie du cancer mais ensuite, ce sont des réarrangements neutres et une sélection négative de mutations délétères qui ont permis de stabiliser le génome (Strakova et Murchison, 2015 ; Baez-Ortega et al, 2019). Tout ceci est assez contradictoire avec la cancérologie humaine, qui a généralement une courte vie sur un seul hôte et fonctionne sous sélection positive avec beaucoup moins de mutations (Baez-Ortega et al, 2019). Quelques uns de ces réarrangements sont expliqués ci-dessous.

Le génome de TVTC a été démontré comme aneuploïde, c'est-à-dire contenant un nombre anormal de chromosomes. En effet, le chien possède un total de 78 chromosomes tandis que TVTC n'en montre que 59 en moyenne. Une différence est également observée au niveau de la position du centromère avec uniquement les deux chromosomes sexuels acrocentriques chez le chien face à 42 chez TVTC. Ces caractéristiques sont toujours retrouvées lors d'analyses de tumeur vénérienne, peu importe le pays d'où provient l'échantillon (Das et Das, 2000 ; Murgia et al., 2006 ; Crozet, 2018).

En comparant des ADN sains et tumoraux, Murgia et al (2006) ainsi que Rebbeck et al (2009) ont déduit que la tumeur est toujours génétiquement distincte de son hôte. Une explication à cela serait que l'origine remonte à une espèce plus éloignée et que la tumeur s'est seulement transmise par la suite au chien domestique (Rebbeck et al., 2009).

D'après Strakova et Murchison (2015), TVTC serait aussi apte à un transfert horizontal progressif d'ADN mitochondrial de l'hôte vers l'ADN mitochondrial tumoral (voir figure 1). Cela lui serait utile pour contrer des mutations possiblement délétères et les faire remplacer par des gènes canins codant pour des protéines impliquées dans le métabolisme énergétique cellulaire.



*Figure 1 : Transfert horizontal d'ADN mitochondrial de l'hôte vers la cellule TVTC.  
(Strakova et Murchison, 2015)*

Le MYC est un gène cancérigène connu pour abriter des mutations motrices en oncologie humaine (Baez-Ortega et al, 2019). L'insertion d'un élément LINE-1 proche de celui-ci est un marqueur spécifique que l'on retrouve chez les animaux atteints de TVTC (Katzir et al., 1985 ; Murgia et al., 2006 ; Rebbeck et al., 2009). Cette séquence répétée interviendrait dans l'activation de l'oncogène (Crozet, 2018). Ceci peut s'avérer utile dans la recherche diagnostique par PCR (Liao et al., 2003) ou dans un souci de prédisposition à développer un sarcome de Sticker (Brooks et al., 2003).

Récemment, une mutation particulière, appelée signature A, a été mise en évidence et ne correspond à aucun profil mutationnel connu. Il s'agit d'un changement de nucléotide C en T dans les séquences GTCCA, devenant alors GTTCA. Très active dans les premières années de cette lignée tumorale, cette signature a été à l'origine de bon nombre de mutations. Elle a ensuite persisté à plus basse échelle et a fini par disparaître, peut-être à cause d'un dommage apparu dans l'ADN au cours de l'histoire (Baez-Ortega et al, 2019).

### 2.3. Particularités immunologiques :

En 1876, Novinsky a réussi à transplanter expérimentalement des cellules tumorales d'un chien atteint à un chien sensible, amenant à la conclusion que TVTC se comportait comme une allogreffe naturelle entre deux individus distincts de la même espèce. En théorie, une réponse immunitaire devrait avoir lieu lorsque les lymphocytes T détectent une cellule du non-soi exposant à sa surface un complexe majeur d'histocompatibilité étranger (CMH, aussi appelé dog leukocyte antigen DLA). Seulement, TVTC a acquis la capacité de diminuer l'expression de son CMH et ainsi échapper au système immunitaire de l'hôte (Murgia et al., 2006 ; Liu et al., 2008 ; Siddle et Kaufman, 2014 ; Strakova et Murchison, 2015). La cause exacte de ce phénomène est encore inconnue mais peut-être pourrions-nous l'expliquer par la désacétylation des histones (Siddle et al., 2013). Cela correspond à la condensation de la chromatine et donc à une diminution de la transcription de gènes essentiels. Par exemple, la  $\beta$ 2-microglobuline est une protéine essentielle qui se lie au CMH avant qu'il ne soit présenté aux cellules T. Celle-ci n'étant pas codée, elle ne peut accomplir cette liaison. Dans de rares cas, l'expression in vivo de CMH reste tout de même possible (Siddle et al, 2013 ; Siddle et Kaufman, 2014).

Plusieurs solutions pourraient tenter de contrer ce mécanisme. Le facteur de transcription CIITA facilite la liaison d'autres facteurs au CMH et à la  $\beta$ 2-microglobuline, permettant de détendre la chromatine et de faciliter l'accès à l'ADN. L'utilisation in vitro de l'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) permet, après stimulation des lymphocytes, de restaurer l'expression du CMH sur une partie de la tumeur. Les cellules NK seront alors capables de cibler les cellules tumorales restantes (Siddle et Kaufman, 2014). La trichostatine A (TSA) peut aider en inhibant la histone désacetylase, enzyme responsable de la condensation de la chromatine. Malheureusement, cette dernière option n'est que partiellement efficace car elle n'agit pas sur le CIITA (Siddle et al., 2013).



Les scientifiques supposent que d'autres mécanismes d'évasion co-existent. Par exemple, la capacité de la tumeur à relarguer des cytokines immunosuppressives comme l'interleukine 10 (IL-10) et le facteur de croissance TGF- $\beta$ , ce dernier visant les cellules dendritiques impliquées dans la stimulation des lymphocytes T et NK ainsi que la présentation du CMH à leur surface (Siddle et al., 2013 ; Siddle et Kaufman, 2014 ; Crozet, 2018).

## 2.4. Situation mondiale :

Rapportée mondialement, TVTC est déclarée endémique dans au moins 90 pays du monde (Boscos et Ververidis, 2004 ; Strakova et Murchison, 2014 et 2015). Le principal réservoir de cette maladie étant la population de chiens errants et non stérilisés (Das et Das, 2000 ; Boscos et Ververidis, 2004 ; Murgia et al., 2006 ; Rebbeck et al., 2009 ; Strakova et Murchison, 2014 ; Siddle et Kaufman, 2014), la prévalence de cette maladie est aussi influencée par d'autres critères, comme le caractère saisonnier de la période de reproduction, le facteur démographique et/ou géographique de certaines régions,... (Strakova et Murchison, 2014).

Selon Strakova et Murchison (2014), un lien a été établi entre les pays et leur statut économique. En effet, les pays plus pauvres donnant peu d'accès au management des animaux errants et aux soins vétérinaires voient une prévalence supérieure aux pays développés. Par exemple, l'Angleterre a pu se déclarer indemne de TVTC dès le 20ème siècle grâce à sa nouvelle législation envers la détention d'animaux domestiques et la gestion de la population canine errante.

Les données recueillies dans leur étude montrent des chiffres allant jusqu'à 10% en Amérique centrale, Amérique du Sud, Afrique de l'Est, Europe de l'Est et Asie (voir figure 2). Parmi les pays indemnes, on cite les Pays-Bas, la Suisse, la Finlande, le Canada, l'Angleterre et bien d'autres, chez qui le contrôle des animaux errants et la stérilisation sont bien intégrés dans la société. Cependant, il existe toujours la possibilité de tomber face à des cas importés de l'étranger. En ce qui concerne les Etats-Unis et l'Australie, les seuls cas rapportés proviennent de populations indigènes locales.

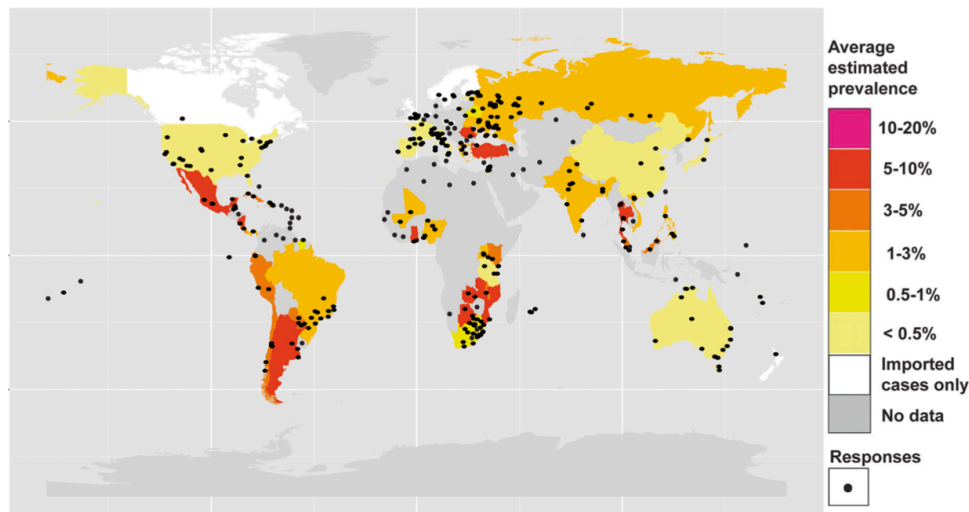


Figure 2 : Répartition mondiale de la prévalence de TVTC selon une enquête en ligne auprès de 645 vétérinaires et acteurs de la santé animale (Strakova et Murchison, 2014)

### 3. SARCOMES DE STICKER

#### 3.1. Étiopathologie :

Le sarcome de Sticker est une tumeur peu agressive affectant des cellules somatiques rondes, et plus précisément les histiocytes (Murgia et al., 2006 ; Siddle et Kaufman, 2014). Dans cette catégorie, on retrouve également le lymphome, mastocytome, histiocytome, plasmocytome, mélanome...

L'agent causal de la maladie est la tumeur en elle-même, ainsi comparable à une allogreffe (Pearse et Swift, 2006 ; Murgia et al., 2006 ; Rebbeck et al., 2009 ; Siddle et Kaufman, 2014 ; Baez-Ortega et al., 2019). Considérée comme un parasite, on sait que ceux-ci peuvent manipuler leur hôte pour favoriser leur transmission. Par exemple, elle aurait des effets sur la réceptivité sexuelle, le cycle reproducteur ou encore les préférences des femelles (Rebbeck et al., 2009 ; Strakova et Murchison, 2015). Aussi, TVTC serait capable de stimuler la production d'érythropoïétine et ainsi protéger l'hôte contre une potentielle anémie en cas de saignements importants des lésions (Strakova et Murchison, 2015). Des cas ont été décrits avec la présence de *Leishmania infantum* dans les cellules tumorales, concordant avec une atteinte histiocytaire (Albanese et al., 2002 ; Siddle et Kaufman, 2014 ; Rezaei et al., 2016).

La principale voie de transmission est l'accouplement. En effet pendant l'acte, qui dure en moyenne 45 minutes chez le chien, un transfert direct de cellules cancéreuses vivantes se produit suite à l'abrasion des muqueuses génitales en contact l'une avec l'autre (Cohen, 1985 ; Das et Das, 2000 ; Strakova et Murchison, 2015 ; Baez-Ortega et al, 2019). Il reste tout de même possible de contracter la maladie par contact direct sur les muqueuses nasale, buccale ou oculaire. Le comportement social des chiens inclut du léchage, du reniflage et des morsures,... Les chiens ayant accès à la rue sans surveillance sont donc plus à risque de rencontrer des individus contaminés (Das et Das, 2000 ; Boscos et Ververidis, 2004 ; Siddle et Kaufman, 2014 ; Strakova et Murchison, 2015 ; Fontes Veloso et al., 2018).

La maladie commence à se manifester dans les 2 à 6 mois après contamination (Das et Das, 2000 ; Mello Martins et al., 2005). La première phase de croissance, allant de 3 à 9 mois (Siddle et al, 2013), va évoluer de manière plus ou moins rapide selon les individus (Boscos et Ververidis, 2004). Elle coïncide avec le manque de CMH qui empêche les lymphocytes T de cibler la tumeur, sans oublier l'implication immunosuppressive du TGF- $\beta$  et de l'IL-10 (Hsiao et al., 2004 ; Murgia et al., 2006). Ensuite, la tumeur peut croître plus lentement ou osciller entre croissance et régression partielle (Boscos et Ververidis, 2004). Cet enchaînement hypothétique est variable selon les individus, leur statut immunitaire ou leur bagage génétique (Siddle et Kaufman, 2014). Une troisième phase de régression spontanée se produit rarement jusqu'à disparition complète des lésions.

Lorsque les masses font protrusion hors du tractus génital, elles sont exposées aux rayons UV du soleil qui ont un pouvoir mutagène, notamment sur les couches superficielles des lésions. Ce sont ces cellules imprégnées d'UV qui sont transmises et qui soutiennent la lignée cancéreuse (Strakova et Murchison, 2015). L'exposition solaire peut, dès lors, aussi être un facteur géographique à prendre en compte selon les pays et leur latitude (Strakova et Murchison, 2014 ; Baez-Ortega, 2019).

### 3.2. Épidémiologie :

Seule l'espèce canine est réellement affectée par la maladie, toutes races confondues (Boscós et Ververidis, 2004). Les autres canidés sauvages tels que les loups, renards ou coyotes ne semblent pas atteints de manière naturelle, ne laissant aucune place à une possible transmission interspécifique. Par contre, des transplantations expérimentales de cellules cancéreuses ont été réalisées avec succès chez ces animaux. Ils ont développé des lésions typiques mais celles-ci ont ensuite régressé spontanément (Siddle et Kaufman, 2014 ; Strakova et Murchison, 2015).

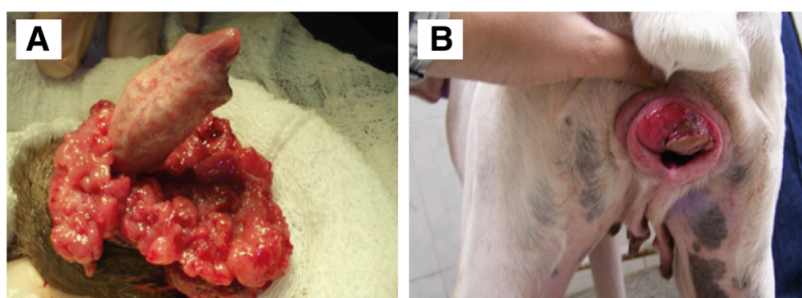
L'incidence semble plus importante pour les femelles. En effet, un mâle atteint peut s'accoupler et transmettre la maladie à une dizaine d'entre elles. L'âge moyen de contamination est de 3 ans mais peut varier entre 2 et 8 ans (Boscós et Ververidis, 2004 ; Crozet, 2018). La maturité sexuelle et les périodes d'activité sont directement liées à cette tranche d'âge à risque. L'intervalle de temps entre les chaleurs est en moyenne de 7 mois mais cela dépend d'une chienne à l'autre, pouvant aller de 3 à 12 mois. Les femelles atteintes peuvent donc être porteuses de cellules tumorales pour de longues périodes, donnant l'avantage à la tumeur de se transmettre sur du plus long terme (Murgia et al., 2006). Les jeunes chiens encore sexuellement immatures ne sont pas pour autant épargnés puisqu'il est possible de contracter la maladie par simple contact direct (Fontes Veloso et al., 2018)

Nous savons donc que la majorité des animaux atteints par TVTC est la population de chiens errants mais il n'est pas rare que des chiennes en chaleurs tentent de fuguer à la recherche de mâles pour s'accoupler ou inversement. Si les propriétaires ne souhaitent pas stériliser, par exemple s'il s'agit de chiens reproducteurs ou pour d'autres raisons, il est préférable pour eux de prendre leurs dispositions afin d'éviter tout accident. Un examen génital complet des animaux avant la mise à la reproduction, une bonne connaissance et surveillance des signes de chaleurs et/ou une propriété correctement clôturée peuvent être des solutions facilement réalisables.

La stérilisation des chiens est un élément clé dans la lutte contre le sarcome de Sticker mais certains cas ont tout de même été décrits chez des animaux opérés. Les scientifiques cherchent à savoir s'il existe un long temps de latence avant de développer des lésions ou si l'intervention chirurgicale ne donne pas une protection suffisante (Strakova et Murchison, 2014).

### 3.3. Présentation clinique :

Les masses tumorales de TVTC sont généralement de forme ronde à multi-nodulée, comparables à un chou-fleur et pédiculées. Elles sont hyperhémisées, friables et saignent facilement. Parfois elles s'ulcèrent, se surinfectent voire se nécrosent. En taille, elles peuvent atteindre ou dépasser les 10 cm de diamètre (Das et Das, 2000 ; Mello Martins et al., 2005 ; Siddle et Kaufman, 2014).

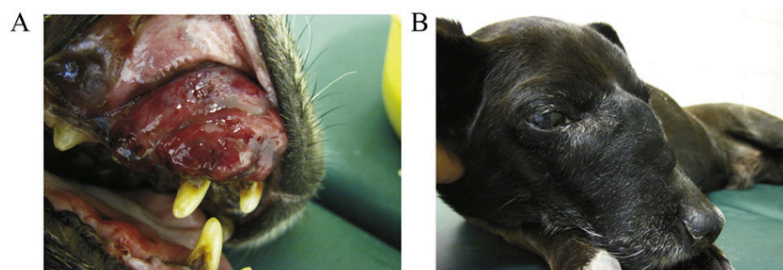


*Figure 3 : Masses tumorales correspondant au diagnostic de TVTC ; (A) à la base du pénis d'un mâle ; (B) dans le vestibule/vagin d'une femelle (Strakova et Murchison, 2014)*

Les mâles développent des masses tumorales localisées le plus souvent au niveau des bulbes du pénis, comme montré sur la figure 3A ci-dessus. Il se peut qu'elles apparaissent sur le gland ou le prépuce dans de plus rares cas. Sur la figure 3B, nous illustrons le fait que les chiennes sont le plus souvent atteintes dans le vestibule, parfois dans le vagin ou sur les lèvres vulvaires (Boscos et Ververidis, 2004).

La plupart du temps, les chiens atteints de TVTC sont en bon état général et présentent peu de signes cliniques. Dans les deux genres, il arrive que les masses grandissantes fassent protrusion et/ou déforment la zone génitale. Le signe clinique commun le plus fréquemment rapporté est la présence d'écoulements hémorragiques ou sérosanguinolents. Ceux-ci peuvent faire penser à une urétrite, une cystite voire un néoplasme vésical sur des chiens plus âgés. Chez les femelles, ces pertes peuvent prêter à confusion avec une période de chaleurs tandis que chez le mâle, elles peuvent suggérer une prostatite. Cette décharge, souvent accompagnée d'un léchage excessif de la zone, peut amener à une infection bactérienne secondaire. D'autres symptômes moins fréquents sont également décrits, à savoir de l'anémie, dysurie, constipation, phimosis ou paraphimosis, le refus de s'accoupler, une dystocie pendant la mise-bas et plus classiquement de l'anorexie, de la léthargie, de l'amaigrissement, et/ou une lymphadénomégalie loco-régionale (Das et Das, 2000 ; Boscos et Ververidis, 2004 ; Mello Martins et al., 2005).

Plus rarement, nous pouvons être confrontés à une forme extra-génitale, dont les signes cliniques dépendront de la localisation. Par exemple, l'animal peut présenter des éternuements ou de l'épistaxis lors d'atteinte nasale, de l'épiphora ou une exophtalmie lors d'atteinte oculaire, une déformation faciale, de l'anorexie, de la dyspnée... (voir figure 4). Ces formes ont malheureusement plus de chances de faire dégrader l'état général de l'animal. Cependant, il est fréquent que des lésions génitales soient concomitantes. Certains scientifiques considèrent que ces formes externes sont des métastases d'un premier foyer génital tandis que d'autres incriminent les muqueuses faciales comme des cibles primaires de morsures, léchage ou reniflage (Das et Das, 2000 ; Boscos et Ververidis, 2004 ; Mello Martins et al., 2005 ; Sudjaidee et al., 2012). Dans ce dernier cas, il faudra donc inclure TVTC dans le diagnostic différentiel d'une masse extra-génitale sur un chien issu d'une région à risque (Rezaei et al., 2016)

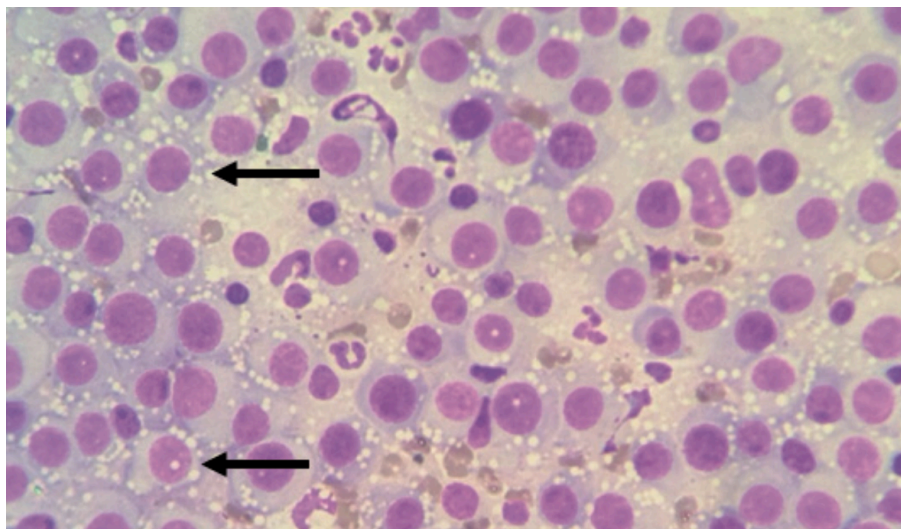


*Figure 4 : Photographies d'un foyer primaire de sarcome de Sticker (A) dans la cavité buccale d'une chienne de 10 ans ; (B) étendue à la cavité nasale et déformant la face (Rezaei et al., 2016)*

### 3.4. Méthodes diagnostiques :

Diverses méthodes d'analyses sont possibles mais la première approche pour diagnostiquer un sarcome de Sticker repose sur l'anamnèse et l'examen clinique de l'animal. En effet, comme déjà introduit précédemment, nous pouvons nous orienter vers cette hypothèse grâce aux données récoltées auprès du propriétaire s'il y en a un. Par exemple, nous demandons si l'animal est stérilisé ou non, s'il a accès à l'extérieur et peut avoir été en contact avec d'autres chiens. L'âge de l'animal peut aussi s'avérer être une information utile pour notre diagnostic différentiel. Sachant que TVTC touchent plutôt les chiens adultes, nous pouvons déjà faire la différence avec d'autres tumeurs vulvaires ou vaginales qui ciblent les chiennes de plus de 10 ans (Das et Das, 2000). Comme discuté au point 2.4, le pays dans lequel nous exerçons ou d'où provient l'animal est également un facteur à prendre en compte. Ensuite, avec un examen de l'appareil génital, nous pouvons être confrontés à des lésions typiques comme décrites au point précédent.

Une analyse cytologique combinée à l'examen clinique général permet d'appuyer notre hypothèse. Cet examen complémentaire facile à faire, peu coûteux et peu invasif peut se réaliser par écouvillon, ponction à l'aiguille fine ou empreinte tumorale. Sur la figure 5, après une coloration Giemsa, nous observons des cellules rondes à ovoïdes avec un rapport nucléocytoplasmique élevé, un noyau rond à ovoïde centré ou excentré, une chromatine granuleuse, un nucléole pas toujours visible et un cytoplasme légèrement basophile et vacuolé. L'index mitotique et le pléomorphisme associés au degré de malignité tumorale est faible à modéré. Pendant la phase de régression tumorale, une infiltration lymphocytaire est également visible (Mello Martins et al., 2005 ; Sudjaidee et al., 2012 ; Rezaei et al., 2016 ; Fontes Veloso et al., 2018)



*Figure 5 : Analyse cytologique d'une masse suspecte de sarcome de sticker dans la cavité oculaire d'un chien mâle entier de 3 ans (Fontes Veloso et al., 2018)*

Lorsqu'une masse suspecte est localisée ailleurs qu'en région urogénitale, la cytologie aide à orienter notre démarche diagnostique et permet de faire la différence avec un mastocytome, un histiocytome, lymphome ou sarcome histiocytaire. En effet, chacune de ces tumeurs se démarquent selon des caractéristiques spécifiques (voir figure 6 ; Mello Martins et al., 2005 ; Sudjaidee et al., 2012 ; Rezaei et al., 2016 ; Crozet, 2018)



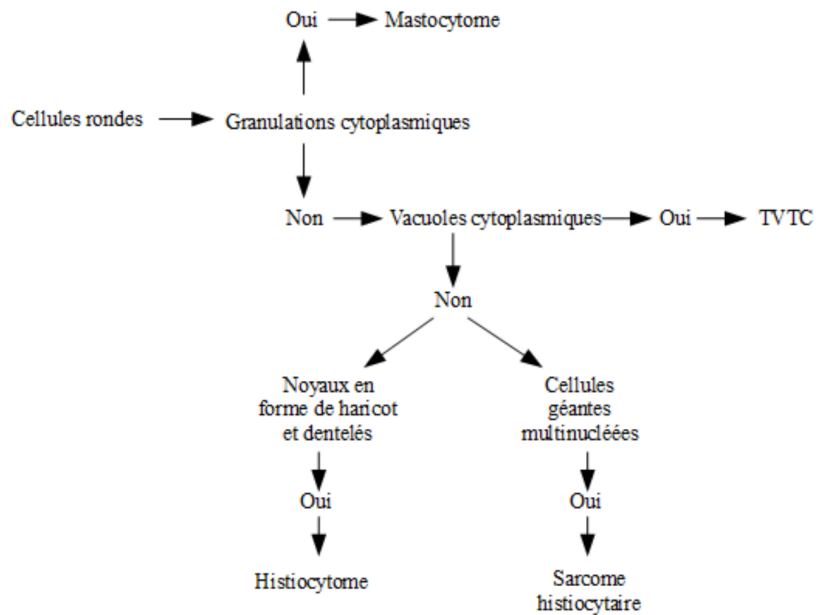


Figure 6 : Arbre décisionnel d'une analyse cytologique dans le cadre d'une tumeur à cellules rondes (Crozet, 2018)

L'histopathologie est encore une méthode fiable pour le diagnostique de TVTC (Das et Das, 2000). Sur la figure 7, on observe de larges zones homogènes faites de cellules rondes avec un rapport nucléocytoplasmique élevé, un gros noyau rond, une chromatine plus ou moins condensée laissant parfois apercevoir le nucléole et un cytoplasme composé de vacuoles. Des figures de mitoses et du pléiomorphisme sont également visibles. Pendant la régression, une infiltration lymphocytaire et du stroma fibreux remplacent le tissu tumoral. La distinction de TVTC par rapport aux autres tumeurs à cellules rondes est plus difficile avec cette technique (Das et Das, 2000 ; Mello Martins et al., 2005 ; Den Otter et al., 2015).

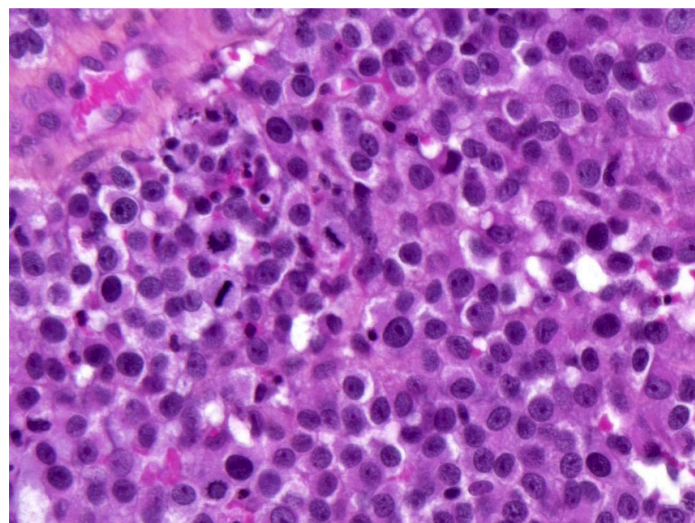


Figure 7 : Analyse histologie d'un prélèvement de TVTC (Crozet, 2018)



Comme décrit au point 2.2, la PCR est un outil sensible à la recherche de la séquence LINE-MYC caractéristique du génome du sarcome de Sticker. Elle est réalisée à partir d'une simple cytoponction et peut grandement aider lorsque nous faisons face à des masses extra-génitales qui donnent un différentiel large (Crozet, 2018).

Les bilans sanguins prélevés pour analyses hématologiques et biochimiques sont assez décevants à moins que les lésions ne se soient empirées, par exemple en nécrosant ou en se surinfectant. Une légère anémie est souvent détectée ainsi qu'une légère leucocytose, probablement due à l'inflammation présente en surface des plaies (Boscós et Ververidis, 2004 ; Fontes Veloso et al., 2018).

### 3.5. Options thérapeutiques :

#### 3.5.1. La chimiothérapie :

Plusieurs options thérapeutiques sont envisageables. La plus efficace d'entre elles est la chimiothérapie (voir figure 4) avec l'utilisation de vincristine sulfate. Cette molécule est un agent cytostatique et anti-mitotique, bloquant ainsi la mitose en métaphase et inhibant la prolifération cellulaire (Sudjaidee et al., 2012 ; Antonov, 2015). Le protocole se fait par voie intra-veineuse à une fréquence d'une injection par semaine. La dose recommandée varie de 0,5 à 0,7 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle ou 0,025 mg/kg. La plupart du temps, la régression tumorale est très significative au début du traitement puis le nombre de doses nécessaires dépendra d'un cas à l'autre, en fonction de la réponse et l'évolution des masses. Généralement, il faudra entre 2 et 8 injections hebdomadaires pour observer une régression complète. Si la maladie est prise en charge dès le départ, le taux de rémission est proche de 100%. Ce traitement peut être utilisé seul ou combiné à d'autres méthodes et ce, même lorsqu'il existe des métastases extra-génitales (Das et Das, 2000 ; Mello Martins et al., 2005 ; Sudjaidee et al., 2012 ; Antonov, 2015 ; Den Otter et al., 2015).

Une telle thérapie peut présenter des effets secondaires comme une myélosuppression, une leucopénie, des troubles gastro-intestinaux tels que des vomissements, de la diarrhée ou de l'anorexie. Idéalement, nous devrions réaliser une hématologie et un comptage complet des globules blancs avant chaque administration. Si leur nombre est inférieur à 4000/mm<sup>3</sup>, alors il vaut mieux repousser l'injection de 3 ou 4 jours et réduire la dose de 25%. Il peut aussi se développer

des lésions tissulaires nécrotiques locales lorsqu'il y a extravasation du produit administré par voie IV. Ce produit très toxique demande une attention particulière envers les femmes enceintes et les enfants en bas âge (Das et Das, 2000 ; Boscos et Ververidis, 2004 ; Mello Martins et al., 2005 ; Antonov, 2015 ; Den Otter et al., 2015).

Des cas de résistance à la vincristine sont toujours à craindre. D'autres molécules de chimiothérapie peuvent être utilisées à sa place ou en combinaison avec celle-ci. Par exemple, le cyclophosphamide, le methotrexate, la vinblastine, la doxorubicine, la L-asparaginase ou encore la prednisolone semblent également avoir de l'effet sur TVTC. Seulement, aucun avantage supplémentaire n'a été démontré par rapport à l'utilisation de vincristine seule. Celle-ci reste donc le meilleur choix de protocole pour traiter un sarcome de Sticker. Nous pouvons l'expliquer par plusieurs raisons, à savoir une réduction des effets secondaires et/ou l'absence synergie négative entre les molécules (Das et Das, 2000 ; Mello Martins et al., 2005 ; Sudjaidee et al., 2012).

Les scientifiques s'interrogent sur les effets de la vincristine par rapport à la spermatogenèse chez les chiens. En effet, cette molécule est connue pour diminuer la fertilité de l'homme mais il en est moins sûr pour les chiens. D'après Mello Martins et al. (2005), la spermatogenèse serait temporairement altérée par ce protocole mais de manière très variable selon les individus. Plusieurs conséquences ont été observées au niveau des spermatozoïdes, à savoir une augmentation d'anomalies morphologiques (térazozoospermie), une diminution de la mobilité progressive (asthénozoospermie) et de la concentration. Par contre, cette molécule ne semble pas modifier la libido, nous orientant alors vers une atteinte épидидymaire. Des études supplémentaires à plus long terme et sur de plus grands groupes d'animaux seraient utiles pour évaluer le véritable impact de la vincristine sur la fertilité des chiens mâles.

### 3.5.2. Les alternatives :

La chirurgie reste une alternative pour les petites tumeurs très localisées, seule ou combinée à la chimiothérapie. Malheureusement, le taux de récurrence est conséquent pour les tumeurs plus imposantes, pouvant aller jusqu'à 68%. Leur localisation génitale rend souvent l'intervention difficile et il existe un risque élevé de contamination du site chirurgical par des cellules de TVTC. S'il est malgré tout décidé d'intervenir chirurgicalement, il est alors conseillé d'utiliser des méthodes de cryo-cautérisation ou d'électro-cautérisation (Das et Das, 2000 ; Boscos et Ververidis, 2004 ; Mello Martins et al., 2005 ; Den Otter et al., 2015 ; Fontes Veloso et al., 2018).

L'application intra-tumorale d'interleukine 2 (IL-2) s'est révélée efficace dans d'autres cancers comme le mastocytome chez le chien. Après des recherches et essais sur TVTC, celui-ci y semble également sensible. En effet, l'IL-2 permet de stimuler l'activation de lymphocytes T et a démontré un fort effet synergique lorsque nous la combinons avec la chimiothérapie. Il s'agit d'une injection locale hebdomadaire de vincristine et IL-2, administrée pendant 1 à 4 semaines. Sur de petites tumeurs, une partie de la dose peut être injectée en périphérie de celles-ci. Les désavantages de cette solution sont qu'il n'y a pas toujours de régression complète et que, si elle se produit, cela peut prendre plusieurs années (Den Otter, 2015). L'utilisation de plasmides codant pour d'autres interleukines a également montré des effets positifs sur TVTC, à savoir l'IL-6, l'IL-12 et l'IL-15 (Crozet, 2018).

Si la chimiothérapie s'avère inefficace, la radiothérapie a aussi démontré une certaine efficacité contre TVTC (Das et Das, 2000 ; Mello Martins et al., 2005). Cependant, cette méthode n'est pas toujours aisée à mettre en place. Cela nécessite une anesthésie pour immobiliser l'animal (Das et Das, 2000) mais encore, du personnel qualifié et du matériel onéreux que toutes les cliniques ne possèdent pas (Boscos et Ververidis, 2004 ; Sudjaidee et al., 2012 ; Den Otter et al., 2015)

Des solutions biologiques ont également été testées, avec par exemple des transfusions de sang ou de sérum prélevés sur des chiens guéris et présumés immunisés ou encore des injections de toxines bactériennes. Les résultats étaient décevants avec des récurrences dans chacune de ces options (Das et Das, 2000 ; Mello Martins et al., 2005).

### 3.5.3 Régression tumorale :

Lorsque les lymphocytes arrivent finalement à infiltrer la tumeur, la phase de régression peut démarrer. Ils vont sécréter de l'interleukine 6 (IL-6), cytokine qui va antagoniser le TGF- $\beta$  immunosuppresseur et ainsi restaurer l'activité de l'IFN- $\gamma$ . Cette action aura aussi pour effet de réactiver les cellules NK et dendritiques. Agissant tous les deux en synergie, l'IL-6 et l'IFN- $\gamma$  permettent la réexpression partielle du CMH. En effet, seulement 30 à 40% des cellules tumorales en seront capables. Dès lors, une véritable réaction immunitaire et la création d'anticorps spécifiques pourront se mettre en place. Après régression complète, l'hôte est considéré comme immunisé contre une potentielle inoculation future. L'hypothèse de se servir du sérum d'animaux immuns est toujours en place dans l'esprit de plusieurs chercheurs (Das et Das, 2000 ; Murgia et al., 2006 ; Rebbeck et al., 2009 ; Siddle et Kaufman, 2014 ; Crozet, 2018).

### 3.6. Pronostic :

La plupart du temps, le pronostic vital n'est pas engagé (Siddle et Kaufman, 2014 ; Woods et al., 2015). Il se peut que la tumeur régresse spontanément mais c'est malheureusement rarement le cas car plusieurs facteurs influencent ce phénomène, comme le site exact d'implantation des cellules cancéreuses ou la présence concomitante de blessures sur la muqueuse génitale (Das et Das, 2000 ; Strakova et Murchison, 2015). À l'aide de la chimiothérapie, le pronostic est excellent car il avoisine 80 à 100% de rémission complète.

Des métastases sont observées dans moins de 5% des cas (Das et Das, 2000 ; Boscos et Ververidis, 2004 ; Strakova et Murchison, 2014 ; Woods et al., 2015) car elles ne quittent généralement pas le micro-environnement tumoral, sauf chez les nouveaux-nés ou les immunodéprimés. En effet, ces derniers auront donc plus de chances de voir apparaître des métastases (Mello Martins, 2005 ; Siddle et Kaufman, 2014 ; Strakova et Murchison, 2015). Les mâles semblent également plus enclins à en développer par rapport aux femelles. Contrairement à la majorité des néoplasmes connus, elles se manifestent dès les premiers instants du développement de TVTC (Boscos et Ververidis, 2004) et elles empruntent la voie sanguine pour aller se localiser à différents endroits comme les noeuds lymphatiques loco-régionaux mais aussi la peau, les cavités nasale et buccale, les reins, le foie,... (voir figure 8 ; Das et Das, 2000).

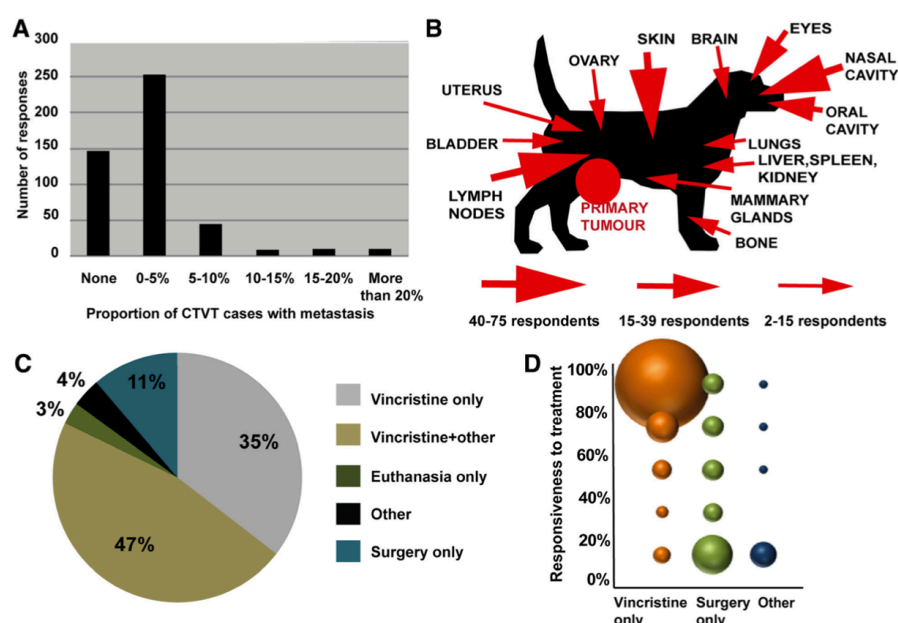


Figure 8 : Réponses obtenues d'une enquête en ligne auprès de 645 vétérinaires et acteurs de la santé animale à travers le monde. (A) Proportion de cas rapportés avec des métastases. (B) Sites préférentiels des métastases. (C) Options thérapeutiques utilisées. (D) Efficacités observées des différents traitements utilisés (Strakova et Murchison, 2014)

## 4. CAS CLINIQUE

Pour illustrer ce travail, un exemple clinique est expliqué et détaillé ci-dessous avec sa prise en charge complète. Toutes les informations et les photos ont été communiquées par le Docteur Clara Girard travaillant à la clinique vétérinaire Asvelis à Hanoi, Vietnam.

### 4.1. Signalement et anamnèse :

Woof Woof, une chienne vietnamienne stérilisée de 3 ans, est présentée à la clinique Asvelis le 11 aout 2020 pour une masse vulvaire grandissant rapidement depuis un mois. Le propriétaire rapporte également des saignements génitaux et un léchage important de cette zone. Après avoir fugué lors de ses dernières chaleurs en mars 2020, les propriétaires suspectaient que leur chienne se soit un accouplée avec les mâles du quartier et ils ont préféré la faire stériliser en avril 2020 par ovariectomie. D'ordinaire, Woof Woof vit exclusivement à l'extérieur avec 2 autres chiennes. Elle est en ordre de vaccination, de vermifugation et de parasites externes.

### 4.2. Examen clinique :

Lors de l'examen clinique général, l'animal ne présentait pas de signes cliniques particuliers. En inspectant sa région urogénitale, les vétérinaires observent deux masses fermes, hémorragiques et ulcératives au niveau de la vulve (voir figure 9), l'une prenant origine sur la lèvre droite et l'autre étant issue du vestibule vaginal. De plus, ces écoulements séro-hémorragiques étaient mêlés de sécrétions purulentes et d'une odeur nauséabonde, suspectant la présence d'une surinfection bactérienne secondaire.



*Figure 9 : Deux masses hémorragiques visibles lors de la première consultation (Dr C. Girard, 2020)*

Le diagnostic différentiel d'une telle masse au niveau de la vulve et/ou du vestibule vaginal s'oriente le plus fréquemment vers une tumeur à caractère bénin telle qu'un fibrome, un lipome ou un léiomyome. Dans le cas de Woof Woof, l'hypothèse du sarcome de Sticker est fortement suspectée au vu de la zone géographique concernée, l'âge de la chienne et les commémoratifs rapportés par le propriétaire.

#### 4.3. Examens complémentaires :

Une biopsie a été réalisée deux jours plus tard, soit le 13 août 2020, et envoyée au laboratoire pour une analyse histopathologique. Deux semaines plus tard, le compte-rendu confirme notre suspicion de tumeur vénérienne transmissible canine. En description, ils indiquent une prolifération tumorale exophytique issue de la muqueuse génitale, avec des nappes diffuses de cellules rondes monomorphes et disjointes. Le cytoplasme est vacuolisé, les noyaux sont ronds avec leur chromatine granuleuse et leurs nucléoles bien distincts. Des figures de mitoses sont fréquentes tandis que quelques lymphocytes isolés parsèment la lame.

#### 4.4. Traitement :

Tout d'abord, un traitement antibiotique à large spectre est mis en place contre la surinfection bactérienne. Une dose de 15 mg/kg d'amoxicilline combinée à l'acide clavulanique a été injectée par voie sous-cutanée pour ensuite continuer avec 1/2 comprimé per os deux fois par jour. Ensuite, un protocole de chimiothérapie a été discuté avec les propriétaires et il est donc prévu que Woof Woof bénéficie d'un total de quatre doses de Vincristine 0,025 mg/kg par voie intra-veineuse, réparties sur quatre semaines.

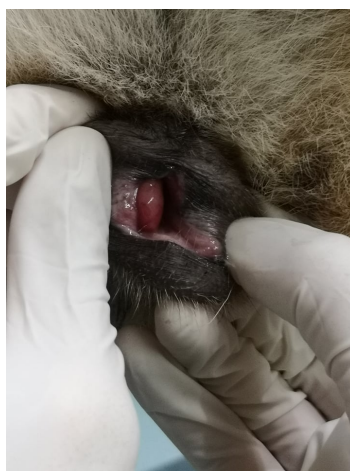
Le 26 août 2020, elle reçoit sa première dose de chimiothérapie. Un bilan sanguin complet a été réalisé au préalable afin de vérifier si la chienne était apte à commencer le protocole. Tous les paramètres se sont révélés normaux mais le traitement antibiotique reste en vigueur à cette date.

Le 1er septembre 2020, soit une semaine plus tard, une nette régression est déjà observée. En effet, la taille de la masse intra-vestibulaire a considérablement diminué, tandis que la masse située sur la lèvre droite ne se résume plus qu'à une petite lésion ulcérate (voir figures 10). La deuxième dose de chimiothérapie est alors administrée tandis que le traitement antibiotique est enfin interrompu.



*Figure 10 : Régression des masses une semaine après la première séance de chimiothérapie (Dr C. Girard, 2020)*

Avant d'injecter la troisième dose de vincristine le 9 septembre 2020, un nouveau bilan sanguin de contrôle est réalisé afin de vérifier la formule leucocytaire. Ses résultats satisfaisants permettent au protocole de se poursuivre. La plaie ulcérée située sur la lèvre est désinfectée à l'isobétadine tandis que la lésion interne semble relativement stationnaire (voir figure 11).



*Figure 11 : Aspect de la tumeur le jour de la 3e dose de Vincristine (Dr C. Girard, 2020)*

Lors de la quatrième et dernière séance prévue le 15 septembre 2020, la taille de la masse reste inchangée par rapport à la dernière visite. Les vétérinaires décident alors de continuer la chimiothérapie jusqu'à disparition totale de la masse.

Le 22 septembre 2020, une cinquième dose de vincristine est administrée. La tumeur diminue de taille mais reste toujours visible lorsque l'on approfondit l'examen de la vulve (voir figure 12).



*Figure 12 : Aspect de la tumeur le jour de la 5e dose de Vincristine (Dr C. Girard, 2020)*

Une sixième séance a lieu le 29 septembre 2020 ainsi qu'une septième le 6 octobre 2020. Lors de cette dernière prise, une hématologie de contrôle indique une leucopénie, effet secondaire assez fréquemment rapporté dans de telles thérapies. La masse ayant énormément diminué depuis le début du protocole, les vétérinaires décident d'en rester là et de surveiller l'évolution des lésions.

Un premier contrôle a lieu le 13 octobre 2020, lors duquel une très petite masse reste visible tandis que les globules blancs semblent remonter à des valeurs normales. Le 5 novembre 2020, plus aucune anomalie n'est présente autant physiquement que dans les analyses sanguines.

## **5. Tumeur faciale du Diable de Tasmanie :**

Apparue en 1996 au nord-est de l'île, la tumeur faciale du diable de Tasmanie (TFDT) est un véritable fléau pour cette espèce, aujourd'hui menacée d'extinction. La prévalence de la maladie est estimée à plus de 50% (McCallum et al., 2009) tandis que la mortalité, elle, est de 100% dans les 6 à 12 mois après l'apparition des signes cliniques (Murgia et al., 2006 ; Pearse et Swift, 2006 ; Hamede et al. 2012 ; Siddle et Kaufman, 2014 ; Woods et al., 2015).

TFDT se serait principalement concentrée au centre, à l'est et au nord-est de l'île (McGlashan et al., 2006). En 2006, un déclin de 80% de la population de diables a été rapporté dans la zone d'origine (Loh et al, 2006a ; Hawkins et al, 2006), alors que l'ouest semble épargné par la maladie. Les scientifiques s'interrogent sur le fait que ce soient des populations plus résistantes, moins agressives



ou que ce soit une virulence tumorale moindre qui expliquerait cela (Hamede et al, 2013). Seulement, d'après Woods et al. (2015), la maladie continuerait tout de même à gagner du terrain, comme illustré à la figure 13.

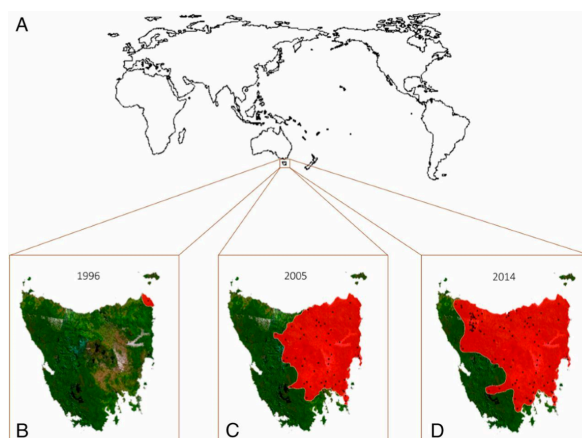


Figure 13 : Extension de TFDt sur l'île de Tasmanie entre (B) 1996, (C) 2005 et (D) 2014 (Woods et al., 2015)

Basée sur le même principe que TVTC, une transmission de cellules cancéreuses vivantes se fait par morsure au niveau de la face. Cette localisation préférentielle est expliquée par le fait qu'il existe beaucoup d'interactions agressives entre ces animaux solitaires (Pearse et Swift, 2006 ; Siddle et Kaufman, 2014 ; Strakova et Murchison, 2015 ; Woods et al., 2015). Etant charognards, il est fréquent que les diables souffrent de plaies ouvertes dans leur cavité buccale et sont donc enclins à se contaminer en mordant les masses d'un autre individu malade au moment de repas collectifs. La saison reproductrice est également source de querelles (Hamede et al, 2013 ; Siddle et Kaufman, 2014 ; Woods et al., 2015).

L'origine de tumeur transmissible dans cette espèce découlerait d'une cellule de Schwann chez un diable femelle (Siddle et Kaufman, 2014 ; Woods et al., 2015). Plusieurs hypothèses ont été discutées dont l'une se basant sur un empoisonnement au Mevinphos (Phosdrin®). Ce produit est aujourd'hui connu pour être génotoxique et a été utilisé au cours des années 1990 contre les diables qui s'attaquaient au bétail affaibli. La possibilité d'un virus oncogène a également été abordée, comparativement au virus de la leucose féline qui entraîne une immunosuppression et favorise l'apparition de tumeurs. Encore, la contamination infectieuse par des vecteurs tels que des insectes hématophages a été discutée (McGlashan et al., 2006) mais cette dernière idée reste peu probable étant donné que TFDt ne survit pas en dehors du diable de Tasmanie (Hamede et al, 2013).

Tout comme la tumeur transmissible canine, l'expression du CMH en surface cellulaire fait défaut suite à une modification des histones qui affecte la transcription des gènes. De cette manière, la tumeur réussit également à fuir le système immunitaire de son hôte (Siddle et al, 2013 ; Hamede et al, 2013 ; Siddle et Kaufman, 2014). Il est aussi décrit que TFDT est capable de relarguer les mêmes cytokines immunosuppressives TVTC (Woods et al., 2015). De plus, l'immunité de ces marsupiaux face à l'implantation de cellules cancéreuses est faible étant donné la pauvreté génétique qui règne au sein de leur population (Pearse et Swift, 2006 ; McGlashan et al., 2006 ; Siddle et Kaufman, 2014 ; Woods et al., 2015)

En 2006, Pearse et Swift ont comparé le caryotype de diables de Tasmanie sains face à celui de cellules cancéreuses d'animaux atteints (voir figure 14). De nettes différences sont observées avec la délétion du bras long d'un des autosomes 1, la disparition de la deuxième paire d'autosomes, d'un des deux autosomes de la sixième paire et des chromosomes sexuels XY. A cela s'ajoute quatre chromosomes inconnus nommés de M1 à M4. Le fait de retrouver systématiquement ce même réarrangement chromosomique concorde avec une origine clonale (Pearse et Swift, 2006 ; McGlashan et al., 2006).

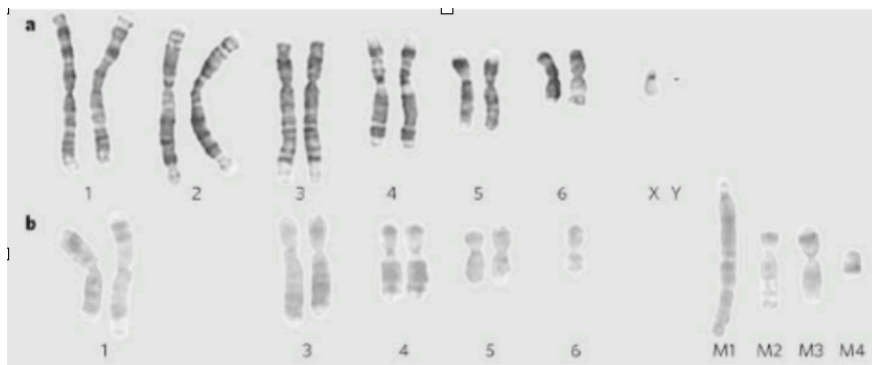


Figure 14 : Caryotypes (A) d'un diable de Tasmanie sain ; (B) de cellules TFDT (Pearse et Swift, 2006)

Ce sont majoritairement les jeunes adultes âgés entre 2 et 4 ans qui sont touchés, peu importe leur sexe. Les lésions s'illustrent par une ou plusieurs déformations au niveau de la muqueuse orale, de la peau de la face et/ou du cou. Les masses sont généralement bien circonscrites et aplaties, de taille dépassant les 3 cm de diamètre, avec un centre ulcéré voire nécrosé et exsudatif (voir figure 15) (Loh et al., 2006a ; Siddle et Kaufman, 2014).



Figure 15 : Photo d'un diable de Tasmanie (A) sain ; (B) atteint de TFDT (Woods et al., 2015)

Contrairement au sarcome de Sticker, les métastases sont beaucoup plus fréquentes dans ce cas-ci, avec une probabilité de 65% (Loh et al., 2006a ; Vanheberghen et Desmecht, 2007 ; Siddle et Kaufman, 2014). Premièrement, elles se dirigeront au niveau des ganglions régionaux mais pourront aussi affecter d'autres organes comme les poumons, la rate ou les reins (Loh et al., 2006a ; McGlashan et al., 2006 ; Vanheberghen et Desmecht, 2007 ; Woods et al., 2015). Les diables sont incapables de développer une immunité face à cette maladie. De plus, aucun traitement n'est envisageable car TFDT est résistante aux protocoles envisagés pour son homologue canin (Siddle et Kaufman, 2014).

Ces animaux ont un rôle essentiel au niveau écologique, notamment grâce à leur mode d'alimentation charognard qui épure l'environnement des carcasses (Loh et al., 2006a ; McGlashan et al., 2006). Ils régulent également la population de renards qui, si leurs effectifs augmentaient, pourraient déséquilibrer les populations d'autres marsupiaux herbivores locaux (Vanheberghen et Desmecht, 2007). Les scientifiques sont toujours en quête de solutions pour conserver cette espèce menacée. TFDT ne se manifestant que plusieurs mois après la contamination, il serait utile de développer un moyen de détection précoce afin d'isoler les individus non-affectés et relancer une population saine. Le fait de se baser uniquement sur l'observation de lésions représente un trop grand risque d'introduire un individu malade. Aussi, le problème de faible diversité génétique persiste car, en isolant une population, celle-ci ne survivrait pas au-delà de 5 ans (McGlashan et al., 2006). Plus tard, il a été proposé d'identifier les individus les plus agressifs et procéder à leur élimination, ceci dans le but de rendre l'espèce moins compétitrice à travers les années. En effet, les animaux mordeurs sont les plus à risque de se contaminer en attaquant leurs congénères malades et ainsi faire propager la maladie (Hamede et al., 2013). L'espoir d'un vaccin capable de faire réexprimer le CMH, comme décrit pour TVTC avec l'utilisation de l'interféron  $\gamma$ , constitue un élément positif dans cette quête conservatrice (Woods et al., 2015 ; Siddle et Kaufman, 2014).

D'autres espèces animales sont également touchées par ce genre de tumeurs contagieuses, comme le hamster doré par contact direct, cannibalisme ou via l'intermédiaire d'arthropodes. Des néoplasies dites « disséminées » se propagent également chez les mollusques bivalves. Concernant l'Homme, on ne décrit aucun cancer naturellement transmissible. Cependant, même si la médecine actuelle est très évoluée, il est possible qu'un transfert de cellules tumorales se fasse par le placenta pendant la grossesse ou lors de transplantation d'organe (Pearse et Swift, 2006 ; Crozet, 2018). Par exemple, des cas de transfert de mélanome ou de leucémie ont été rapportés, probablement en raison de leur potentiel métastatique (Siddle et Kaufman, 2014).

## **6. CONCLUSION**

« La compréhension actuelle de la fuite immunitaire par les cellules DFTD et CTVT n'explique pas suffisamment la capacité de ces tumeurs à traverser si facilement les barrières d'histocompatibilité. Par exemple, ces cellules tumorales devraient être sensibles à la lyse par les cellules NK, qui cibleront les cellules sans ligand inhibiteur approprié, tel que le CMH de classe I. » Siddle et Kaufman, 2014

« identifier les récepteurs activateurs et inhibiteurs sur les cellules NK » Siddle et Kaufman, 2014

« Par exemple, la dynamique de la transmission est mal comprise; dans un environnement naturel, combien de cellules DFTD et CTVT sont nécessaires pour la croissance tumorale? Existe-t-il un moment idéal pour la transmission de ces tumeurs? Les cellules proliférantes (cellules souches cancéreuses) doivent-elles être transmises? Quelle est l'interaction entre l'évasion immunitaire et la génétique du CMH dans le succès de ces tumeurs? Avec une étude plus approfondie des mécanismes de fuite immunitaire des cellules DFTD, nous espérons découvrir comment un cancer contagieux peut émerger, les exigences plus générales de transmissibilité et les mécanismes fondamentaux de l'évasion et de l'évolution immunitaires des tumeurs. Plus important encore, notre compréhension de la manière dont les cellules DFTD échappent à la réponse immunitaire devrait révéler comment inverser ces mécanismes et développer un vaccin contre le DFTD. » Siddle et Kaufman, 2014

## **6. BIBLIOGRAPHIE**